

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



“INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL EN PACIENTES CON
ALERGIA PERSISTENTE A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA”

TESIS DOCTORAL DE:

MÓNICA RODRÍGUEZ ÁLVAREZ

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

**CONSUELO MARTÍNEZ-COCERA
ELPIDIO MIGUEL CALVO MANUEL**

Madrid, 2013



**“INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL EN PACIENTES CON
ALERGIA PERSISTENTE A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA”**

Tesis Doctoral

*Universidad Complutense de Madrid
Departamento de Medicina*

Mónica Rodríguez Álvarez

Madrid, Febrero 2013

COMISIÓN DE DOCTORADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA I
DE LA UCM

A la vista de la información existente sobre el trabajo realizado por

D^a. MÓNICA RODRÍGUEZ ÁLVAREZ

Titulado: **INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL EN PACIENTES CON ALERGIA PERSISTENTE A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA**

La Comisión responsable del Doctorado en el Departamento de Medicina considera que se trata de un trabajo de investigación clínica original de su autor, que se ajusta a las normas de calidad aprobadas por este Departamento para la elaboración de las tesis doctorales y reúne los requisitos metodológicos científicos necesarios para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral.

Lo que firmo en Madrid, a 9 de enero de 2013
El Secretario Académico del Departamento




LUIS COLLADO YURRITA

A Jaime

Agradecimientos:

A pesar de la intensa y difícil tarea que lleva detrás esta Tesis, escribir esta hoja de agradecimientos es una de las partes más complicadas e importantes de la misma ya que han sido muchas las personas que han hecho posible la conclusión de este trabajo que empezó como la ilusión de una recién terminada residente de alergia con la intención cambiar ese “pues no lo tome” por un, “no se preocupe, tiene tratamiento”.

Es difícil establecer un orden en el que nombrar a todas las personas que lo han hecho posible así que he elegido el lógico orden cronológico.

En primer lugar quiero agradecer a mis padres el haberme educado bajo los principios del tesón y el trabajo que hacen posible continuar adelante a pesar de las dificultades y el haberme apoyado en todas y cada una de mis decisiones.

A la Dra. Álvarez, mi madre, Doctora en Farmacia y conocedora por tanto del trabajo y la satisfacción que representa doctorarse, por su aliento y su infatigable ayuda incluso a la hora de revisar las bases de datos y para la que mi doctorado representa la continuidad de la labor docente que ella siempre ha llevado a cabo y un gran avance en mi carrera como lo fue para la suya.

Al Dr. Márquez Z. que inició conmigo la aventura de la práctica clínica, por enseñarme a apreciar el gran valor de los pequeños pasos y por transmitirme su pasión por la medicina.

Al Dr. Márquez M. por su apoyo incondicional en todas las áreas de la vida.

A mis directores de Tesis

La Dra. Martínez Cócera, una mujer siempre innovadora y dispuesta a ir un paso más adelante de su tiempo, “La Jefa”, por haber confiado en mí y haberme dado su apoyo incondicional y la oportunidad para desarrollar este trabajo cuando todo esto parecía una entelequia y yo era una entusiasta inexperta.

Al Dr. Elpidio Calvo por alentarme en todo momento a seguir adelante.

A mis compañeras “FEAS”, la Dra. Robledo y Dra. Cimarra porque apoyaron mi trabajo confiándome a sus pacientes y por su ayuda en esas provocaciones doble ciego en pacientes de alto riesgo, que nos han dejado algunos recuerdos inolvidables y no siempre malos.

A la Dra. Fernández Rivas, porque con su gran conocimiento de la alergia a alimentos me ha aportado una visión global del problema.

A las enfermeras de nuestro servicio, Prado, Ana Julia, María Ángeles y Geles que en alguna ocasión han adoptado a los niños como propios y sin las que este trabajo no habría sido posible.

A Luis Zayas, el técnico de nuestro laboratorio por su buen hacer y su buena disposición siempre para sacar esos resultados que necesitaba para ayer. A Paquita, sin la que el orden se pierde.

A Manuel por las interminables horas de análisis de datos.

A M^a José Martínez siempre atenta a esas citas en un “hueco” y a Natalia, su hija, una de las primeras.

Y sobre todo gracias a los padres y los pacientes, cariñosamente nombrados por nosotros como “mis niños”, por aventurarse con nosotros en este proyecto que hoy cuenta con una experiencia de más de 100 pacientes tratados a lo largo de ocho años y con unos excelentes resultados que han contribuido a que nuestro hospital se convierta en centro de referencia nacional en alergia a alimentos y que hayamos conseguido decir “Tiene tratamiento”.

INDICE

CAPÍTULO 1 : INTRODUCCIÓN.	10
1.1 LA ALIMENTACIÓN DEL NIÑO SANO	11
1.1.1 Generalidades	11
1.1.1.1 Alimentación del lactante	12
1.1.1.2 Alimentación de los 2-6 años	13
1.1.1.3 Alimentación del niño en edad escolar	13
1.1.1.4 Adolescencia	13
1.1.2 La leche como alimento	15
1.2 ALERGIA A ALIMENTOS:	19
1.2.1 Generalidades:	19
1.2.2 Prevalencia de la alergia alimentos	22
1.2.3 Mecanismo inmunológico implicado en la alergia a alimentos:	26
1.3 ALERGIA A PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA:	31
1.3.1 Alergia a proteínas de leche de vaca	31
1.3.1.1 La leche como alérgeno	31
1.3.1.2 Historia natural y pronóstico de la APLV	36
1.3.1.3 Diagnóstico APLV	40
1.3.1.4 Tratamiento de la APLV	53
CAPÍTULO 2 : HIPÓTESIS DE TRABAJO.	59
CAPÍTULO 3 : OBJETIVOS.	61
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL:	62
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:	62
CAPÍTULO 4 : PACIENTES.	63
4.1 Pacientes	64
4.1.1 Criterios de inclusión:	64
4.1.2 Criterios de exclusión:	64
CAPÍTULO 5 : MÉTODOS	65
5.1 DISEÑO:	66
5.2 TAMAÑO MUESTRAL:	66
5.3 OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:	67
5.4 REALIZACIÓN ÉTICA DEL ESTUDIO:	67
5.5 PROTECCIÓN DE DATOS DE LOS PACIENTES:	67
5.6 PROTOCOLO:	68
5.6.1 Historia clínica;	69
5.6.2 Pruebas cutáneas:	70
5.6.3 Determinación de IgE total y específica:	71
5.6.4 Determinación de IgG ₄ específica:	72
5.6.5 Provocación oral doble ciego controlada con placebo:	72
5.6.5.1 Criterios de inclusión para realizar la PODCCP:	73
5.6.5.2 Criterios de exclusión:	73
5.6.5.3 Condiciones para realizar la PODCCP	73
5.6.5.4 Metodología de la PODCCP	74
5.6.5.5 Criterios de positividad de la PODCCP	75
5.6.5.6 Tratamiento de las reacciones en la PODCCP	75
5.6.6 INDUCCIÓN DE TOLERANCIA:	76
5.6.6.1 Primera fase del protocolo de inducción de tolerancia:	76
5.6.6.2 Segunda fase del protocolo de inducción de tolerancia:	77
5.6.6.3 Fase de mantenimiento:	79
5.6.6.4 Premedicación	79
5.6.7 Seguimiento:	80
5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	81
5.7.1 SELECCIÓN DE COHORTE DE EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS:	81
5.7.2 DEFINICIÓN DE LA VARIABLE RESULTADO:	81
5.7.3 Estadística descriptiva:	82
5.7.4 Estadística analítica:	82
5.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	84

CAPÍTULO 6 : RESULTADOS.	85
6.1 PACIENTES:	86
6.2 RESULTADOS EN LA PODCCP	88
6.2.1 Síntomas en la PODCCP.	88
6.2.2 Dosis en PODCCP.	89
6.3 RESULTADOS EN LA DESENSIBILIZACIÓN.	90
6.3.1 Duración de la desensibilización. :	90
6.3.2 Reacciones durante la desensibilización.	91
6.3.3 Premedicación durante desensibilización.	92
6.3.4 Eficacia de la desensibilización.	92
6.4 Datos de seguimiento.	94
6.4.1 Tolerancia al año de seguimiento.	94
6.4.2 Tolerancia a los dos años de seguimiento.	95
6.5 RESULTADOS VALORES DE PRICK TEST E IGE ESPECÍFICA COMO FACTORES PREDICTORES DE TOLERANCIA.	96
6.5.1 Prick test	96
6.5.1.1 Correlación del prick test con la duración	96
6.5.1.2 Correlación del prick test con el número de reacciones.	97
6.5.1.3 Relación del prick test con la necesidad de premedicación:	98
6.5.1.4 Relación del prick test con el resultado de la desensibilización	98
6.5.2 Prick-prick	100
6.5.2.1 Correlación del prick-prick con la duración	100
6.5.2.2 Correlación del prick-prick con el número de reacciones.	101
6.5.2.3 Relación del prick-prick con la necesidad de premedicación	101
6.5.2.4 Relación del prick-prick con el resultado de la desensibilización	102
6.5.3 IgE total	105
6.5.3.1 Correlación de la IgE total con la duración	105
6.5.3.2 Correlación de la IgE total con el número de reacciones.	105
6.5.3.3 Relación de la IgE total con la necesidad de premedicación:	105
6.5.3.4 Relación de la IgE total con el resultado de la desensibilización.	106
6.5.4 IgE específica:	108
6.5.4.1 Correlación de la IgE específica con la duración.	108
6.5.4.2 Correlación de la IgE específica con el número de reacciones	112
6.5.4.3 Relación de la IgE específica con la necesidad de premedicación:	116
6.5.4.4 Relación de la IgE específica con el resultado de la desensibilización:	120
6.6 RESULTADOS: DOSIS EN LA PROVOCACIÓN ORAL COMO PREDICTOR DE TOLERANCIA.	125
6.6.1 Correlación de la dosis en la PODCCP con la duración.	125
6.6.2 Correlación de la dosis en la PODCCP con el número de reacciones	125
6.6.3 Relación con la premedicación	126
6.6.4 Relación entre dosis umbral en PODCCP y el resultado de la desensibilización.	126
6.7 RESULTADOS: RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS EN LA PODCCP CON EL RESULTADO DE LA DESENSIBILIZACIÓN.	128
6.7.1 Manifestaciones cutáneas	128
6.7.2 Conjuntivitis	128
6.7.3 Rinitis	129
6.7.4 Manifestaciones digestivas	129
6.7.5 Broncoespasmo	130
6.7.5.1 Relación del BE con el resultado de la desensibilización.	131
6.8 RESULTADOS: EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS EN PRICK, IgE ESPECÍFICA E IgG ₄ TRAS LA DESENSIBILIZACIÓN	132
6.8.1 Evolución del Prick test	132
6.8.1.1 Grupo activo	132
6.8.1.2 Grupo control.	134
6.8.1.3 Diferencias entre grupo activo y control.	136
6.8.2 Evolución en el Prick-prick	137
6.8.2.1 Grupo activo	137
6.8.2.2 Grupo control.	138
6.8.3 Evolución de la IgE total	139
6.8.3.1 Grupo activo	139

6.8.3.2	Grupo control.....	139
6.8.4	Evolución de la IgE específica	141
6.8.4.1	Grupo activo	141
6.8.4.2	Grupo control.....	144
6.8.4.3	Diferencias entre grupo activo y grupo control.	145
6.8.5	Evolución de la IgG ₄ específica.....	146
6.8.5.1	Grupo activo	146
6.8.5.2	Grupo control.....	148
6.8.5.3	Diferencia entre grupo activo y grupo control.....	149
CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN		150
CAPÍTULO 8 : CONCLUSIONES.		164
CAPÍTULO 9 : ANEXOS.		166
9.1	ANEXO 1: Aprobación por el CEIC del proyecto titulado	167
9.2	ANEXO 2: Información para el representante legal.....	168
9.3	ANEXO 3: Hoja de consentimiento informado.....	171
9.4	ANEXO 4: Historia clínica.....	172
9.5	ANEXO 6:Prick test y extracción:	181
9.6	ANEXO 7: Encuesta primera fase.	182
9.7	ANEXO 8:Tarjeta para el paciente.....	183
9.8	ANEXO 9:Encuesta segunda fase.	184
9.9	ANEXO 10:Hoja de evaluación tras finalizar el protocolo.	186
9.10	ANEXO 11:Hoja de seguimiento semestral.	187
9.11	ANEXO 12:Preparación del material para la provocación oral.....	190
9.12	ANEXO 13: preparación del material para la desensibilización.	191
CAPÍTULO 10: RESÚMEN EN INGLÉS.		192
CAPÍTULO 11 : REFERENCIAS.		200

ABREVIATURAS:

AI: Ingesta adecuada.

ALA: Alfalactoalbúmina.

APLV: Alergia a las proteínas de leche de vaca.

APPLV: Alergia persistente a las proteínas de leche de vaca.

BE: Broncoespasmo.

BLG: β -lactoglobulina

BSA: Seroalbúmina bovina.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

Células Treg: Linfocitos T reguladores.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

DRI: Ingestas dietéticas de referencia

E: Especificidad.

EAACI: Academia Europea de Alergología e inmunología clínica

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

FPIES: Enterocolitis

IgA: Inmunoglobulina A.

IgE: Inmunoglobulina E.

IgG: Inmunoglobulina G.

IgG₄: Inmunoglobulina G₄.

ITE: Inmunoterapia específica.

PLV: Proteínas de Leche de vaca.

PO: Provocación oral.

PODCCP: Provocación oral doble ciego controlada con placebo.

POSCCP: Provocación oral simple ciego controlada con placebo.

RAST: Radioalergoabsorbencia.

RDA: Ingesta diaria recomendada

RGE: Reflujo gastroesofágico.

S: Sensibilidad.

SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

TGI: Tracto gastrointestinal

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

WAO: Organización Mundial de Alergia

CAPÍTULO 1 : INTRODUCCIÓN.

CAPÍTULO 1 : INTRODUCCIÓN:

1.1 LA ALIMENTACIÓN DEL NIÑO SANO

1.1.1 Generalidades

En 1985 la OMS define el término “Requerimiento nutricional” como la cantidad de energía/nutrientes necesarios para mantener la salud, el crecimiento y un grado apropiado de actividad física.

La OMS toma como referencia las publicaciones del Comité de Nutrición de la Academia Americana de Medicina (*Food and Nutrition Board*) que son las que se siguen de forma habitual. En los últimos años *la Food and Nutrition Board* (1998-2002)⁽¹⁾ cambia la terminología y acuña el término: “Ingestas dietéticas de referencia”, distinguiendo dentro de ellas: las “Ingestas recomendadas” (RDA o *recommended dietary allowances*), cuando se dispone de una base científica para tal recomendación e “Ingestas adecuadas” (AI o *adequate intake*), que son las estimaciones usadas cuando no existen datos suficientes para establecer las recomendaciones.

RDA y AI son distintas según la edad y el sexo en la infancia.

En la tabla de requerimientos nutricionales se representan las DRI recomendadas en la alimentación del niño según la edad y el sexo.

Tabla I: Tabla de requerimientos nutricionales del niño:

Categoría	Edad	Energía Kcal/kg/día	Proteínas g/kg/día
Niños/Niñas	0-6 meses	108	2,3
	6-12 meses	105	1,6
	1-4 años	100	1,2
	4-6 años	90	1,1
	6-10 años	70	1
Niños	10-13 años	55	1
	13-16 años	45	0,9
	16-20 años	40	0,8
Niñas	10-13 años	47	1
	13-16 años	40	0,8
	16-20 años	38	0,8

Recomendaciones de ingesta de energía y proteínas para la población Infantojuvenil.

(DRI: Academia Americana de Medición. Food and Nutrition Board)2002.

En general, se distinguen varios períodos en la alimentación del niño, entre los que se encuentran; período de lactancia, alimentación de los 2-6 años, alimentación del niño en edad escolar y alimentación en el adolescente y cada uno de ellos presenta unas características propias.

1.1.1.1 Alimentación del lactante

La etapa de lactante se extiende desde el momento del nacimiento hasta los dos años de edad y en ella se diferencian tres periodos⁽²⁾.

- *Período de lactancia exclusiva.* Los 4-6 primeros meses de la vida, durante los cuales la alimentación se realiza exclusivamente con leche, preferentemente materna o fórmula adaptada.
- *Período transicional.* De los 4-6 meses, hasta el año de vida. Durante este período se inicia la diversificación alimentaria o alimentación complementaria, introduciendo alimentos distintos de la leche. La introducción se realiza de forma progresiva comenzando alrededor de los cuatro meses con cereales, primero sin gluten y posteriormente con gluten a los seis meses. Entre los 4 y seis meses se introducen además frutas, verduras y carnes (pollo, cordero, ternera). La introducción del pescado se retrasa hasta los nueve meses por su potencial alergénico. La yema de huevo no debe introducirse antes de los 9 meses ni la clara antes del año. Respecto a las legumbres, se inicia la introducción a partir de los 12 meses.

El aporte calórico proporcionado por la alimentación complementaria no debe ser superior al 50% del aporte energético total, manteniendo una ingesta de leche materna o de fórmula adaptada de, al menos, 500 ml/día.

- *Período de adulto modificado.* Desde los 12 hasta los 24 meses. En este período se realiza la introducción de los alimentos triturados con lo que la alimentación será progresivamente más parecida a la de los adultos. Los frutos secos, frutas con semillas, caramelos, alimentos que pueden causar atragantamiento o contener azúcar o sal en exceso, no se iniciarán hasta los tres años. Se mantiene la ingesta de leche mediante el aporte de fórmulas de continuación, siendo preferible retrasar la introducción de la leche de vaca hasta después de los dos años de edad.

1.1.1.2 Alimentación de los 2-6 años

Las necesidades calóricas bajan, pero las proteicas, sin embargo, aumentan.

Las proteínas deben aportar el 10-15% de las calorías, los hidratos de carbono deben de aportar la mitad de la energía total necesaria 50-55% y proceden de los cereales, vegetales, frutas, glucógeno de la carne y de la lactosa de la leche.

Por último, las grasas aportarán el 30-35% de las calorías de la dieta. Es importante además tener en cuenta las necesidades diarias de minerales y vitaminas.

Leche y derivados lácteos deben ser ingeridos diariamente en esta etapa además de cereales y patatas, verduras, hortalizas, frutas y aceite de oliva.

Otros alimentos, como legumbres, frutos secos, pescados, huevos y carnes magras se deben tomar alternativamente varias veces a la semana.

1.1.1.3 Alimentación del niño en edad escolar

En la edad escolar se produce un aumento del gasto calórico, por lo que la alimentación debe aportar la energía, el agua, los macro nutrientes (proteínas, grasas e hidratos de carbono) micronutrientes (vitaminas y minerales) y componentes bioactivos, necesarios para el mantenimiento de un buen estado de salud.

Leche y derivados son en esta etapa fuente de proteínas de buena calidad, con un perfil completo de aminoácidos esenciales, lactosa, abundancia de vitaminas del grupo B, en especial riboflavina, vitamina A y calcio⁽³⁾.

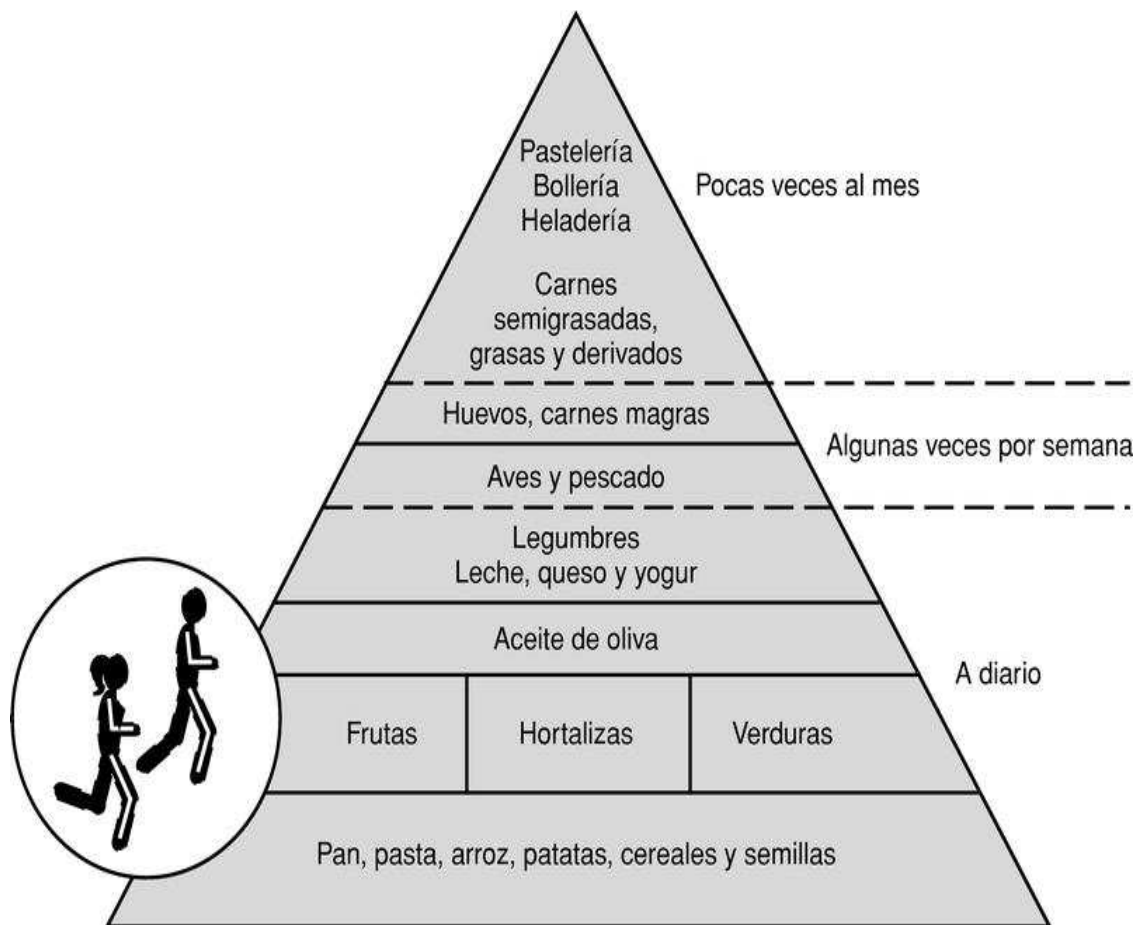
1.1.1.4 Adolescencia.

Es necesario establecer una dieta con una proporción adecuada entre los principios inmediatos (30-35% de calorías en forma de grasa, 50-60% carbohidratos, y 10-15% proteínas) y una distribución adecuada de la ingesta energética a lo largo del día.

Deben predominar los carbohidratos complejos aportados a partir de cereales, tubérculos, legumbres y frutas, lo que además asegura un aporte de fibra adecuado, y se debe moderar el consumo de proteínas.

En esta etapa la leche y sus derivados continúan siendo la fuente principal de aporte de calcio y en el desayuno se debe incluir al menos un producto lácteo.

La pirámide de alimentación saludable muestra los alimentos que necesitamos comer para mantener un buen estado de salud.



PIRÁMIDE DE ALIMENTACIÓN SALUDABLE.

Los cereales son la base de la alimentación para la dieta equilibrada en el niño, deben consumirse a diario al igual que la leche y sus derivados que se recomiendan entre 500/1000 ml día, frutas 2-3 piezas, verduras y hortalizas 2-3 raciones y el aceite de oliva. Las recomendaciones actuales sobre la ingesta de huevo son 3-4 veces a la semana. Carnes y pescados se consumirán algunas veces a la semana y las grasas saturadas, pocas veces al mes.

Para una alimentación saludable la distribución de la ingesta debe ser adecuada a lo largo del día (5-6 comidas) y debe ir acompañada de la realización de ejercicio físico.

1.1.2 La leche como alimento

La leche es una sustancia segregada por la hembra de los mamíferos con la finalidad de nutrir a las crías en las fases iniciales de su desarrollo, posee una composición específica y característica de cada especie, adaptada a las necesidades peculiares del desarrollo.

La composición de la leche varía a lo largo de la lactancia ^(4;5).

En la leche humana, se distinguen:

- El calostro: que se produce desde el nacimiento hasta el 4º-6º día.
Se caracteriza por su gran contenido proteico y bajo contenido en grasa. Contiene IgA secretora, lactoferrina, oligosacáridos, factor de crecimiento intestinal y minerales.
- La leche de transición: (desde el 6º al 15º día de vida del bebé) tiene una composición intermedia entre el calostro y la leche madura. En ella disminuyen la cantidad de inmunoglobulinas, aumenta la lactosa, los lípidos y las vitaminas liposolubles e hidrosolubles.
- La leche madura: tiene un contenido energético mayor. El 80% es agua, con un contenido proteico de 0,9-1,2 g/dl, hidratos de carbono 7g/dl y grasas 4-4,5g/dl.
Las proteínas principales de la leche humana son las proteínas del suero 60-65% principalmente alfa lactoalbúmina y lactoferrina. La caseína representa el 20% del total de las proteínas presentes en la leche materna. Otras proteínas presentes en la leche materna son la IgA secretora y lisozima, cuya función es principalmente de protección.
Los hidratos de carbono se distribuyen en ,90% Lactosa y 10% oligosacáridos (fructosa, glucosamida, galactosamina).
Las grasas en su mayoría son triglicéridos, seguidos de fofolípidos, ácidos grasos libres, monoglicéridos y diglicéridos.
Otros componentes de la leche de mujer son Vitaminas, minerales, enzimas y hormonas.

La leche materna es el alimento más adecuado para el recién nacido sano recomendándose mantenerla al menos durante los 4-6 primeros meses de vida.

Proporciona al lactante los nutrientes en cantidad suficiente para el desarrollo así como factores inmunológicos y defensivos necesarios en las primeras etapas del desarrollo⁽⁶⁾.

Tras la lactancia materna, o en el caso de que esta no se pueda llevar a cabo, la leche materna es sustituida por fórmulas adaptadas, derivadas de la leche de vaca.

Existen algunas diferencias en cuanto a la composición entre la leche humana y la leche de vaca tanto a nivel cuantitativo como cualitativo.

El contenido proteico de la leche de vaca es mayor que el de la leche humana (3,5g/dl), además en esta se encuentra una proteína la Betalactoglobulina (BLG) ausente en la leche de mujer y una de las responsables de los problemas alérgicos del lactante. Las diferencias en la composición entre ambas leches se representan en la tabla II.

Entre las formulas adaptadas derivadas de la leche de vaca se pueden distinguir⁽⁷⁾:

-Fórmulas de inicio: Cubren las necesidades del lactante sano hasta los 4-6 meses. Pueden ser utilizadas en el caso de fracaso de la lactancia materna durante este tiempo y se indican especialmente como complemento tras la lactancia materna exclusiva hasta los 6 a 12 meses de edad.

-Fórmula de continuación: Se utiliza a partir de los seis meses hasta el año o dos años de edad. Estas fórmulas están enriquecidas en hierro y aseguran el aporte diario de hierro, calcio y de algunas vitaminas (A,D y E).

En circunstancias especiales en niños con problemas gastroenterológicos y nutricionales se utilizan fórmulas modificadas entre las que se encuentran:

-Fórmulas sin lactosa en las que se han modificado los carbohidratos, para pacientes con intolerancia a la lactosa.

-Fórmulas hidrolizadas en las que se modifican las proteínas, que se utilizan como sustitutivo de la leche en los pacientes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca.

Existen además numerosas fórmulas modificadas para el tratamiento de molestias gastrointestinales de distinta naturaleza, antirregurgitación, saciante, anti-cólico, anti-estreñimiento etc.

A los dos años de edad se introduce la leche de vaca y su consumo se mantendrá a lo largo de toda la vida.

Tabla II: Diferencias en la composición leche de vaca y de mujer.

COMPOSICIÓN MEDIA DE LA LECHE HUMANA Y DE VACA		
	Mujer	Vaca
Energía (Kcal/100ml)	70	68
Proteínas (g/100ml)	1,1	3,5
Caseínas	40%	80%
Proteínas del suero	60%	20%
Lactoalbúmina	0,16	0,09
Lactoferrina	0,17	0,001
Lisozima	0,04	no
Seroalbúmina	0,004	0,003
IgA secretora	0,14	no
Grasas (g/100ml)	4,5	3,7
Linoleico	7-12%	2%
Colesterol	0,22	0,12
Glúcidos (g/100 ml)	7,2	6
Lactosa	6,2	5
Macrominerales(mEq/100ml)		
Sodio	0,7	2,2
Potasio	1,3	3,5
Calcio	1,4	2,9
Microminerales (µg/100ml)		
Zinc	300	3500
Cobre	37	20
Hierro	60	50
Yodo	8	4,5
Manganeso	1	3
Selenio	2,5	3
Cromo	4	2
Vitaminas (por 100ml)		
A (UI)	200	100
D (UI)	2,2	1,4
C (µg)	4300	4000
E (µg)	180	40
K (µg)	1500	6000
B1 (µg)	16	44
B2 (µg)	36	44
B6 (µg)	10	175
B12 (µg)	0.03	0,4
Niacina (µg)	147	94
Biotina (µg)	0,6	3,5
Ac. fólico	5,2	5,5

La leche durante el período de lactancia exclusiva supone el 100% del aporte nutricional, pasando posteriormente a representar el 50% de este mientras se mantiene la lactancia. Pasado el período de lactancia la Leche y sus derivados suponen una fuente de proteínas de buena calidad, con un perfil completo de aminoácidos esenciales, lactosa, abundancia de vitaminas del grupo B, vitamina A y calcio. El consumo recomendado de lácteos al día es de 2 a 4 raciones de lácteos según edad y situación fisiológica.

Tabla III: Ingesta de calcio recomendada (*National Academy of Science, 2000*)

<i>Edad</i>	<i>Ingesta diaria de calcio</i>
<i>Hasta los 6 meses</i>	<i>210</i>
<i>6-12 meses</i>	<i>270</i>
<i>1-5 años</i>	<i>500-800</i>
<i>6-10 años</i>	<i>800-1300</i>
<i>11-24 años</i>	<i>1300</i>
<i>25-70 años</i>	<i>1000</i>
<i>Mujeres pre menopáusicas</i>	<i>1000</i>
<i>Menopáusicas con TSH</i>	<i>1200</i>
<i>Embarazo y lactancia</i>	<i>1000-1300</i>
➤ <i>70 años</i>	<i>1200</i>

Un niño en edad escolar que beba medio litro de leche al día, consigue por esta vía la mitad de las proteínas y más del 80% del calcio y vitamina B2 que necesita. Con igual cantidad, un adulto cubre el 30% de sus necesidades diarias de proteínas y el 100% de las de calcio.

La leche es necesaria en todas las etapas de la vida, especialmente durante la lactancia, el crecimiento y la menopausia, y también en la población de edad avanzada

La leche además representa la fuente principal de calcio de la dieta en la población Europea (60-75% del calcio total de la dieta)⁽⁸⁾.

La leche es por lo tanto un alimento fundamental en la dieta en todas las etapas de la vida.

1.2 ALERGIA A ALIMENTOS:

1.2.1 Generalidades:

La definición de reacción alérgica a un alimento así como su clasificación, ha sufrido modificaciones a lo largo de los años. Se han propuesto distintas terminologías y clasificaciones basadas fundamentalmente en la naturaleza de la reacción y el mecanismo fisiopatológico implicado.

La Academia Europea de Alergia e inmunología clínica (EAACI), publica en 1995 un position paper en el que clasifica las reacciones alérgicas en⁽⁹⁾:

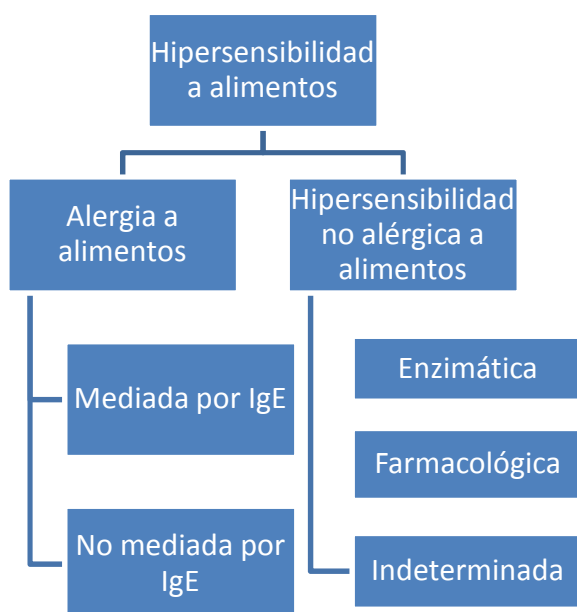
-Tóxicas: aquellas reacciones que pueden ocurrir en cualquier individuo al ingerir la cantidad suficiente de un determinado alimento.

-No tóxicas: Aquellas reacciones que dependen de la susceptibilidad individual.

Esta clasificación divide además las reacciones no tóxicas en reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos, “Alergia”, y reacciones no mediadas por mecanismos inmunológicos, “Intolerancia”.

En 2001 la Comisión de nomenclatura de la EAACI revisa la clasificación, definiendo cualquier reacción adversa a alimentos como Hipersensibilidad, dentro de la que se distinguen aquellas reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos, que clasifica como “Reacciones alérgicas” y las no mediadas inmunológicamente a las que denomina “Hipersensibilidad no alérgica”⁽¹⁰⁾. (Reflejado en el algoritmo I)

Algoritmo I: Clasificación de las reacciones adversas a alimentos.



Clasificación de las reacciones adversas a alimentos de la Comisión de Nomenclatura de la EAACI, refrendada por la WAO.

Esta última clasificación es refrendada por el Comité revisor de nomenclaturas de la Organización Mundial de Alergia (*WAO World allergy organization*) en 2003 y es la más aceptada en los últimos años⁽¹¹⁾.

Basado en la clasificación previa podemos distinguir dos grandes grupos dentro de las reacciones alérgicas producidas por los alimentos, las reacciones IgE mediadas y las reacciones no mediadas por IgE⁽¹²⁾.

-Reacciones mediadas por IgE

En este grupo se encuentran las manifestaciones clínicas típicas de la hipersensibilidad tipo I.

	Período de latencia	Manifestaciones clínicas
Reacciones mediadas por IgE	< 2 horas	Prurito, urticaria, angioedema Rinoconjuntivitis, edema laríngeo, broncoespasmo Nauseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea Hipotensión, síncope, disminución del nivel de conciencia, estado confusional Anafilaxia

-Reacciones no mediadas por IgE

Engloban una serie de patologías mediadas por otros mecanismos inmunológicos, tipo II y tipo IV en su mayoría, que dan lugar a distintas manifestaciones clínicas entre las que se encuentran:

	Período de latencia	<i>Manifestaciones clínicas</i>
Enteropatía	Curso insidioso Horas o días	Diarrea crónica, vómitos, dolor abdominal, edema, signos de malnutrición, retraso ganancia pondero-estatural
Enterocolitis (FPIES)	Agudo 2-4 horas	Vómitos, afectación del estado general, hipotensión, con/sin diarrea Posibilidad de shock

Proctitis	Curso insidioso	Sangre en heces Buena ganancia pondero-estatural
S.de Heiner	Inicio de lactancia artificial.	Tos crónica persistente, diarrea, alteración del crecimiento
Cólico del lactante	Horas o días	Paroxismo, llanto inconsolable tras la toma.

-Reacciones que pueden estar o no mediadas por IgE (mecanismo mixto)

Existen además otras entidades clínicas que pueden aparecer como manifestación de la alergia a alimentos que pueden estar mediadas o no por IgE, como son la dermatitis atópica, el reflujo gastroesofágico y la Esofagitis/gastritis eosinofílica.

	Período de latencia	Manifestaciones clínicas
Dermatitis atópica	Horas-días	Piel: eccema
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	Horas /días	Regurgitación intensa. Poca cantidad en las tomas .Rechazo
Esofagitis y gastritis eosinofílica	Insidioso	Vómitos postprandiales, RGE, dolor, disfagia, impactación esofágica, diarrea, anorexia.

Así pues las manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos varían desde síntomas exclusivamente cutáneos, como síntoma más frecuente, hasta manifestaciones clínicas como la anafilaxia, que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes^(13;14).

1.2.2 Prevalencia de la alergia alimentos

Es difícil establecer cifras de prevalencia en alergia a alimentos.

La prevalencia de la alergia a alimentos varía entre los diferentes estudios con un rango que va desde 3-35% en aquellos estudios en los que se utiliza como parámetro la historia clínica exclusivamente, hasta el 1-10,8% en los estudios en los que se realizan provocaciones orales (gold standar) para el diagnóstico⁽¹⁵⁾.

Estas variaciones dependen fundamentalmente de la metodología de los diferentes estudios y de las diferencias que existen entre las distintas poblaciones en cuanto a la prevalencia de alergia.

En 2005 se diseñó un estudio para investigar la prevalencia de alergia a alimentos en población general en la Unión Europea "Europrevall". El estudio se llevó a cabo siguiendo la misma metodología en todos los países participantes incluyendo, cuestionarios, determinaciones in vivo e in vitro y provocación oral para el diagnóstico. Recientemente se publican los primeros datos de prevalencia de sensibilización a alimentos en cada uno de ellos con valores que varían desde 21,9% en Italia, hasta 7,7% en Islandia (Gráfico de líneas I). Según este estudio la frecuencia de alergia a alimentos en la población española, se sitúa en el 11,1%⁽¹⁶⁾.

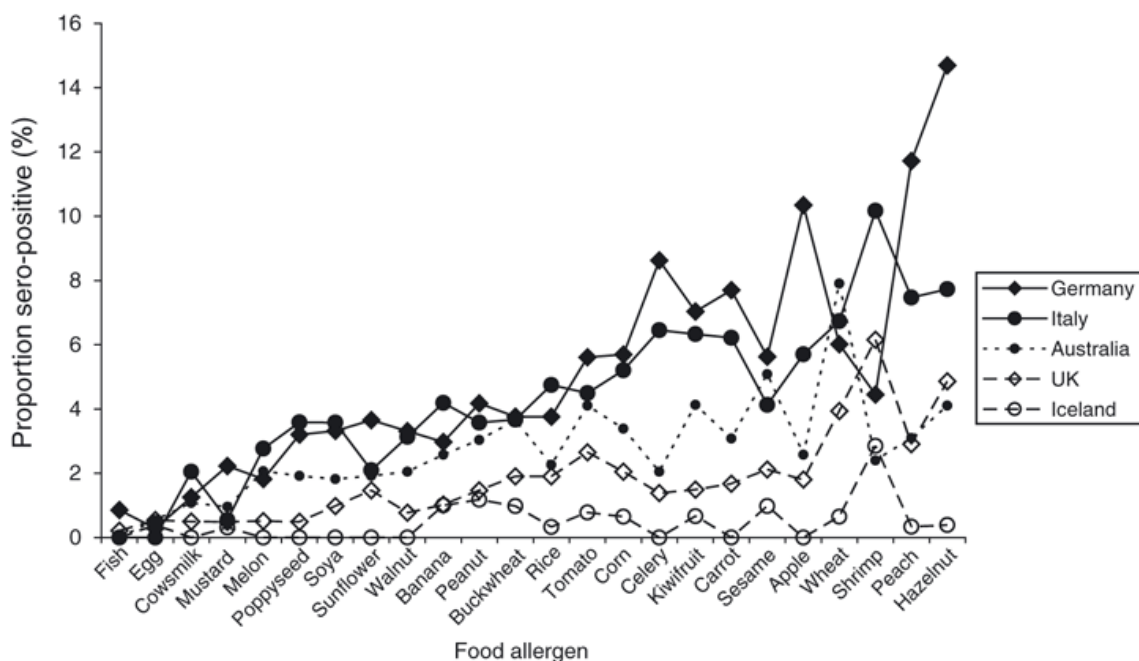


Gráfico de líneas I: Frecuencia de sensibilización a alimentos en población Europea

La prevalencia de la alergia a alimentos y su distribución varía entre las distintas áreas geográficas debido entre otros factores a la dieta, edad de introducción de los alimentos, diferencias en los hábitos de consumo y la forma de preparación de los alimentos.

El principal ejemplo de esto es el cacahuete que representa una importante causa de alergia tanto en niños como en adultos en los EEUU, donde su consumo es elevado desde los primeros años de vida, mientras en Japón, cuyo consumo per cápita es similar, no se registran prácticamente casos alergia al cacahuete.

Estas diferencias se deben fundamentalmente a su distinta forma de preparación. En Japón el cacahuete se consume cocido o frito, mientras que en EEUU su consumo es mayoritariamente tostado, lo que aumenta la alergenidad del alimento.⁽¹⁷⁾

En España sin embargo el cacahuete es un alérgeno poco relevante como causa de alergia alimentaria, debido fundamentalmente a que su consumo per cápita es bastante limitado.

Otros factores que se han relacionado con la mayor o menor prevalencia de alergia a alimentos son la raza, factores genéticos (HLA y determinados genes) , frecuencia de atopia en la población, disminución del consumos de ácidos grasos poli insaturados omega-3 , vitamina D y el uso de medicación antiácida.⁽¹⁸⁾

Aunque es difícil establecer una cifra es sin embargo una constante en la mayoría de los estudios que la prevalencia de alergia a alimentos está aumentando en los últimos años.

Un estudio realizado en Estados unidos en 2008 por el “Centro para el control y la prevención de las enfermedades” muestra un incremento de un 18% de la prevalencia de alergia alimentaria, entre los años 1997-2007.⁽¹⁹⁾

En este mismo sentido Alergológica 2005, un trabajo realizado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)⁽²⁰⁾ que recoge datos en población española sobre la frecuencia de alergia a alimentos encuentra una prevalencia de alergia a alimentos del 7,4% en 2005 , mientras que los datos de Alergológica 1992, realizado con la misma metodología, mostraban una frecuencia de 3,6%, lo que indica un aumento de la prevalencia de la enfermedad también en nuestra población⁽²¹⁾.

En general se acepta que la alergia a alimentos afecta entre un 3 a 6 % de la población y que su prevalencia está aumentando en los últimos años.

Los alimentos que con más frecuencia producen alergia son huevo, leche, frutas, frutos secos, pescados y mariscos.

Un meta análisis publicado en 2007 por Rona RJ establece que los datos de prevalencia en los distintos estudios varía de 1,2-17% para leche, 0,2-7% para huevo , 0-2% para cacahuete y pescado ,0-10% para marisco y 3-35 % para cualquier alimento , cuando se analizan datos recogidos por historia.

Cuando se analizan los datos recogidos en estudios en los que se realizan provocaciones orales para el diagnóstico la prevalencia de alergia varía de 0-3% para leche,0-1,7% para alergia a huevo y entre 1-10,8% para alergia a cualquier alimento⁽¹⁵⁾.

Respecto a los alimentos de origen vegetal, en una revisión sistemática publicada en 2008 , se recogen datos de 6 estudios en los que el diagnóstico se establece mediante provocación oral con una prevalencia que varía de 0,1-4,3% para frutas, menor a 0,5% para vegetales, y hasta 4% para frutos secos ⁽²²⁾.

Se observa además que la frecuencia de alergia a alimentos varía de una edad a otra, siendo el huevo y la leche, los alimentos que con más frecuencia producen reacciones alérgicas en la primera infancia, debido a su introducción temprana, mientras que en la edad adulta son las frutas y verduras.

Los datos recogidos en “Alergológica” concluyen que los alimentos más frecuentemente implicados en las reacciones alérgicas en población española son la frutas (33%), frutos secos (26%), marisco (22%),huevo 16%), leche (13,9%) y pescado (9.8%).

Cuando se realiza un análisis estratificado por la edad se observan distintos patrones en los pacientes, representando el huevo y la leche los alimentos más frecuentemente implicados como causa de alergia en menores de 5 años, mientras que las frutas y frutos secos representan la causa más importante de reacciones alérgicas por alimentos en la edad adulta en población española.^(23;24)

En cuanto a la historia natural y la evolución de la alergia a los alimentos, los estudios previos indicaban que la alergia a leche y huevo, que se desarrollan en los primeros años de vida, evolucionan a la tolerancia en la mayoría de los casos, alcanzando la tolerancia de forma espontánea en la primera infancia hasta un 80% de los pacientes en el caso de la leche y un 50 % en el caso del huevo. Estudios más recientes señalan que la tolerancia espontánea en pacientes alérgicos a estos alimentos se consigue tan sólo en un 19 % de los casos^(25;26).

La alergia a otros alimentos como pescados, mariscos, frutas y frutos secos, tienen menor frecuencia de evolución a la tolerancia, persistiendo en la mayoría de los casos a lo largo de toda la vida.

Por lo tanto en el momento actual podemos concluir que la alergia a alimentos no sólo está aumentando en frecuencia sino también en duración.

Además la alergia a alimentos representa un importante problema de salud, tanto por la repercusión en la calidad de vida de los pacientes como por el impacto socioeconómico derivado de esta. ⁽²⁷⁾

1.2.3 Mecanismo inmunológico implicado en la alergia a alimentos:

Los principales componentes de los alimentos son el agua, los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, pero únicamente las proteínas se comportan como alérgenos.

Las proteínas están formadas por una cadena polipeptídica que sufre una serie de plegamientos que la capacitan para llevar a cabo su función biológica, estos plegamientos determinan la estructura secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas.

La estructura primaria de las proteínas la conforma la secuencia de los aminoácidos en la cadena polipeptídica. Siempre existe un extremo con un aminoácido cuyo grupo amino (N-terminal) está libre y otro extremo con un aminoácido con su grupo carboxilo (C-terminal) libre.

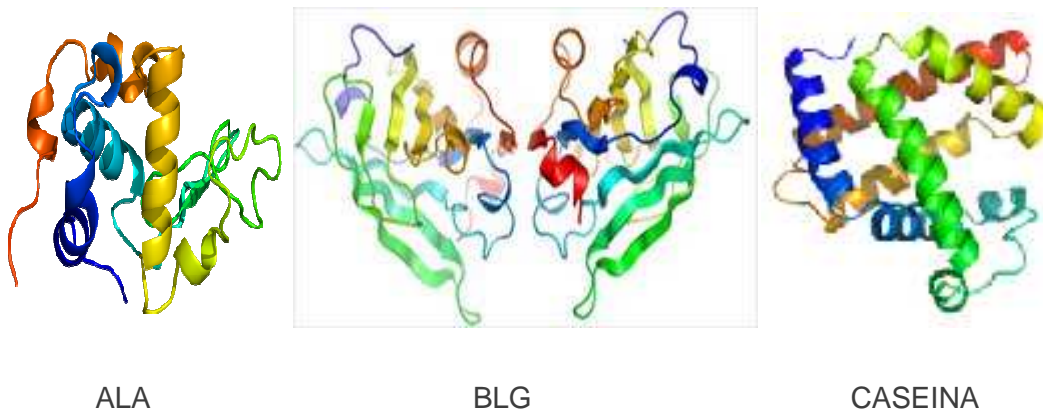
La estructura secundaria: es la estructura más estable de la proteína, en ella los aminoácidos interactúan entre sí mediante puentes de hidrógeno, y dan lugar a un plegamiento de la cadena sobre sí misma. Esta estructura secundaria adopta dos formas fundamentales, estructura en alfa-hélice (plegamiento en espiral de la cadena polipeptídica sobre sí misma) o en lámina plegada (el plegamiento, en este caso, origina una especie de fuelle o lámina plegada en zigzag) aunque existen otros tipos de estructuras secundarias.

La estructura terciaria, resulta del plegamiento sobre sí misma de la estructura secundaria mediante puentes que pueden ser puentes disulfuro, fuerzas electrostáticas, puentes de hidrógeno o fuerzas de Van de Waals

En ocasiones existe otro nivel estructural cuando la proteína está constituida por más de una cadena polipeptídica, *la estructura cuaternaria.*

La estructura cuaternaria, es la disposición relativa que adoptan las subunidades proteicas entre sí. La unión entre ellas se realiza mediante los mismos tipos de enlaces que mantienen la estructura terciaria.

Estructura plegada de las proteínas de la leche.



El procesamiento de los alimentos previo a su consumo y su digestión en el tracto gastrointestinal (TGI) por acción de los jugos gástricos, enzimas proteolíticas y las sales biliares entre otros, alteran la estructura de la proteína, la desnaturalizan, de forma que las proteínas llegan al intestino en forma de aminoácidos, dipéptidos o tripéptidos para ser absorbidos.

Sin embargo un porcentaje de las proteínas llegan como macromoléculas no digeridas a la luz intestinal y un porcentaje de estas atraviesa la barrera intestinal.

La cantidad de macromoléculas no digeridas que llegan a la luz intestinal está condicionada por factores dependientes de la proteína, denominados estabilidad de la proteína y por factores dependientes del individuo.

Los principales factores dependientes del individuo son ; factores genéticos, la maduración del TGI, que determina los procesos digestivos y la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del TGI.⁽²⁸⁾

Entre los factores dependientes de la proteína se encuentran; la resistencia frente al tratamiento térmico, la resistencia al pH ácido, la resistencia a la acción de las enzimas proteolíticas del tubo digestivo y a las sales biliares. Estos factores condicionan que la proteína atraviese el tubo digestivo y alcance el sistema inmunológico casi intacta con capacidad para inducir la respuesta inmunológica.^(29;30)

Influyen en la estabilidad de las proteínas, su estructura tridimensional compacta, su capacidad para unirse a ligandos y la glucosilación.

Tras atravesar el TGI el sistema inmunológico reconocerá únicamente una porción de la proteína, esta porción se denomina epítipo.⁽³¹⁾

Los epítipos se denominan “Epítipos lineales” si están formados por varios residuos de aminoácido adyacentes en la cadena polipeptídica y se denominan “Epítipos conformacionales” si están constituidos por residuos de aminoácidos que no están en una secuencia, pero quedan espacialmente yuxtapuestos al plegarse la proteína.

Los epítipos lineales podrán permanecer intactos y por lo tanto reconocibles, tras la digestión parcial de las proteínas. Los epítipos conformacionales sin embargo no se expondrán cuando la proteína pierda su estructura plegada, es decir no estarán accesibles si la proteína está desnaturalizada.

Además las modificaciones que alteren la estructura covalente de las proteínas pueden dar lugar a la aparición de nuevo epítomos, no presentes en la proteína nativa, que se denominaran “Neoantígenos”⁽³²⁾.

Los productos de la proteólisis y las proteínas intactas serán reconocidas por las células del sistema inmune de la mucosa intestinal dando lugar a diferentes tipos de respuesta inmune “Tolerancia oral” o “Alergia”.⁽³³⁾ representados en el esquema I.

Tolerancia oral:

En condiciones normales tras el contacto con estas se produce la tolerancia oral. Estudios experimentales en animales muestran que en el desarrollo de tolerancia pueden estar implicados distintos mecanismos inmunológicos entre los que encuentran , La inducción de células T reguladoras y la Anergia o delección clonal^(34;35)

-Tolerancia mediante inducción de células T.

Estudios experimentales muestran que mediante la administración de dosis bajas de antígeno se observa la aparición de un subtipo de linfocitos CD4+ denominadas células Treg que muestran en su superficie además de CD4+ y CD25+ el factor de transcripción FOXP3. La presencia de células Treg favorece la secreción de IL-10 y TGF β , que suprime la proliferación y producción de IgE y e induce la producción de IgG₄ e IgA, por lo tanto regulan la actividad de los linfocitos Th2 induciendo un estado de tolerancia.

-Tolerancia mediante anergia o delección clonal:

La anergia o delección clonal se produce en presencia de altas dosis del alérgeno. El mecanismo inmunológico implicado, aunque no es bien conocido, implica la presentación incompleta (ausencia de segunda señal) o el bloqueo de alguna molécula coestimuladora a los linfocitos, lo que hace que tras la unión Ag-Ac no se produzca la posterior cascada de señales necesaria para el desarrollo de la respuesta inmune.

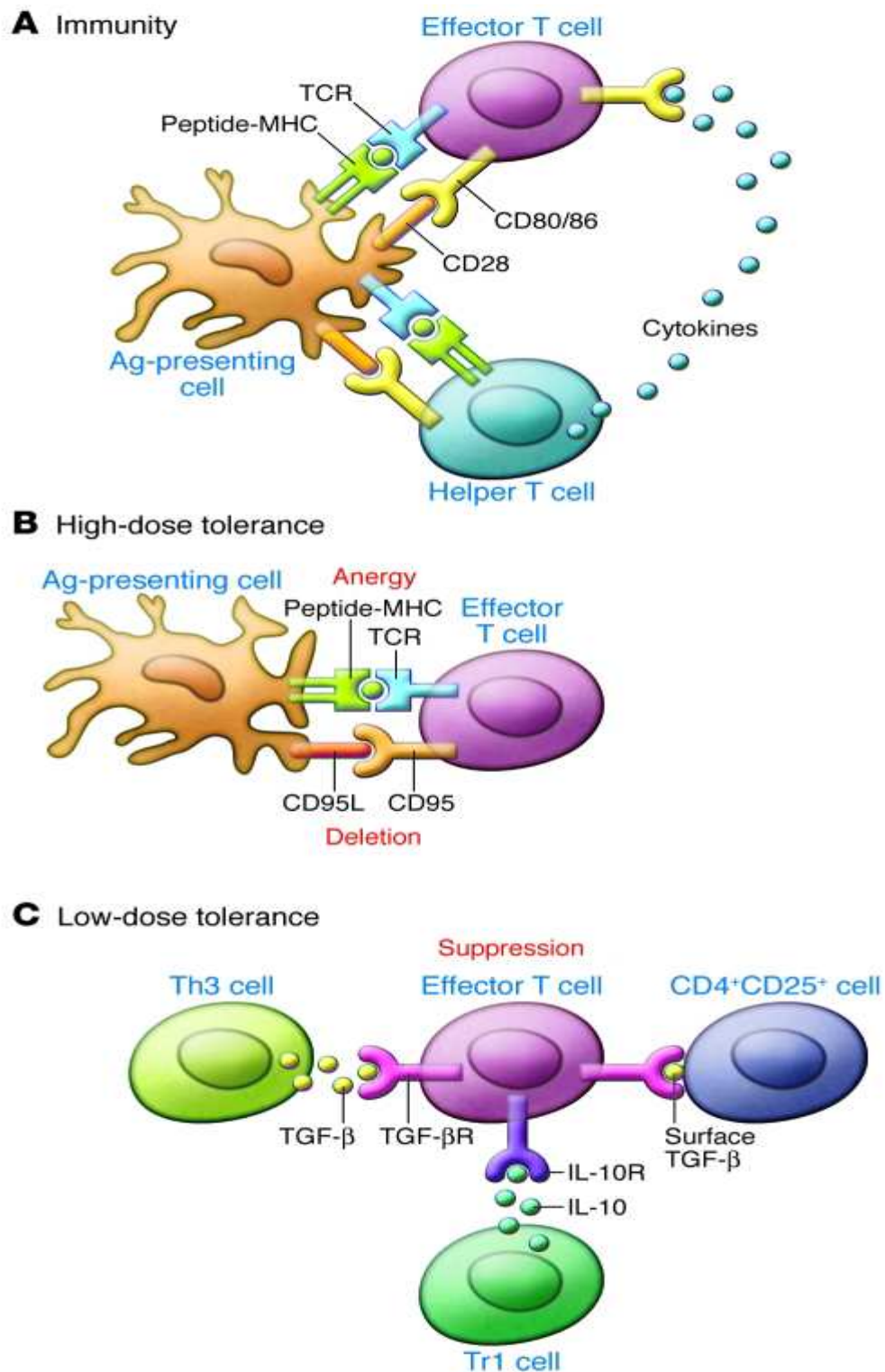
Alergia:

En determinadas circunstancias el paso de estas proteínas determinan el desarrollo de una respuesta alérgica.

Las proteínas no digeridas alcanzan el íleon terminal en el que tras atravesar la barrera intestinal serán procesadas por las células presentadoras de antígeno y presentadas junto a moléculas del MHC-II al linfocito T, CD4+. Los linfocitos producen interleuquinas

entre las que se encuentran IL-4,IL-13 que favorecen el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas y la producción de IgE por parte de los linfocitos B lo que en el ambiente adecuado de señales coestimuladoras dará lugar a la producción de la respuesta alérgica ⁽³⁶⁾.

Los factores que determinan que la respuesta que se desarrolle sea tolerancia o hipersensibilidad (alergia) no son bien conocido en el momento actual, aunque como cualquier respuesta inmunitaria está condicionada por el estímulo antigénico, dependiente de la proteína , la carga genética y un ambiente adecuado, que viene determinado fundamentalmente por la maduración del sistema inmunológico intestinal.

Esquema I : Mecanismo inmunológico implicado en la tolerancia⁽³⁷⁾.

Fuente: Food Allergy. Wang J, Sampson SA. Food Allergy. J.Clin.Invest, 2011 Mar;121⁽³⁸⁾:827-35.

1.3 ALERGIA A PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA:

1.3.1 Alergia a proteínas de leche de vaca.

1.3.1.1 La leche como alérgeno.

La leche contiene aproximadamente 20 proteínas diferentes, que potencialmente pueden ser causa de alergia, pero sólo unas pocas se han descrito como alérgenos capaces de inducir respuesta alérgica.

Las proteínas que componen la leche de vaca se dividen en Caseínas y proteínas del suero.

Las caseínas constituyen el 80% del total de proteínas y se dividen en α 1-caseína, α 2-caseína, β -caseína y κ -caseína.

Se denominan proteínas séricas a aquellas que permanecen solubles después de la precipitación de las caseínas. Las proteínas del suero, son menos abundantes, representan el 20% del total de las proteínas y la β -lactoglobulina (BLG) es el mayor componente de estas.

La β -lactoglobulina (BLG), está ausente en la leche humana, por lo que durante mucho tiempo se consideró el alérgeno más importante de la leche de vaca. Sin embargo estudios posteriores han demostrado que otras proteínas, como las caseínas y Alfalactoalbúmina (ALA) se comportan también como alérgenos mayores siendo reconocidas por un número elevado de pacientes, caseína por el 65%, BLG por el 61% y ALA por el 51 % de estos⁽³⁹⁾.

Las proteínas de la leche que se comportan como alérgenos, se denominan según la nomenclatura utilizada para denominar los alérgenos como *Bos d*, que indica el nombre del animal del que proceden (*Bos domesticus*) seguido de un número que indica el orden cronológico en el que los alérgenos han sido descubiertos.

Las proteínas de la leche de vaca y sus características se muestran en la tabla IV.

Tabla IV: Alérgenos de la leche

Fracción	Proteína	Nombre del alérgeno	% de proteínas totales	pm (kDa)	nº aa	Nº puentes por molécula
Caseínas			80			
	α -s1 caseína		29	23,6	199	
	α -s2 caseína		8	25,2	207	1
	β -caseín		27	24	209	
	γ 1-caseína	Bos d 8	6	20,6	180	
	γ 2-caseína		6	11,8	104	
	γ 3-caseína			11,6	102	
	κ -caseína		10	19	169	1
Proteínas séricas			20			
	Alfa-lactoalbúmina	Bos d 4	5	14,2	123	4
	Beta-lactoglobulina	Bos d 5	10	18,3	162	2 +SH libre
	Inmunoglobulinas	Bos d 7	3	160		
	Albúmina sérica Bovina	Bos d 6	1	67	583	17 +1SHlibre
	Lactoferrina.		trazas	800	703	16

- β -Lactoglobulina (BLG): aparece en la naturaleza como una proteína dimérica de 36 kDa, cada subunidad corresponde a 162 residuos polipeptídicos con un pm de 18,27 kDa y posee dos puentes disulfuro y una Cisteína libre.

Existen dos isoformas, las variantes genéticas A y B, que difieren una de otra únicamente en dos mutaciones en los residuos 64 y 118, Aspártico y Valina en BLG-A y Glicina y Alanina en la BLG-B. La β -Lactoglobulina pertenece a la familia de las lipocalinas y comparte con ellas presentar estructura secundaria y terciaria (barril β) y como ellas un elevado potencial alergénico debido a sus características fisicoquímicas que le confieren relativa resistencia a la hidrólisis ácida y a la acción de las proteasas.

- α -Lactalbumina (ALA): es una proteína globular, monomérica constituida por 123 residuos de aminoácidos con un peso molecular de 14,4 kDa con 4 puentes disulfuro, y posee lugares de alta afinidad del calcio, lo que le confiere estabilidad a la estructura secundaria.

La secuencia de aminoácidos de la ALA bovina muestra una extensa homología con la ALA humana, a pesar de lo que ha sido involucrada como alérgeno mayor en la APLV. Esto parece ser debido a la presencia de algunas regiones con estructura muy diferentes a la ALA humana que se comportarían como alérgenos.

-Caseínas: Comprenden el 80% de las proteínas de la leche, 4 proteínas diferentes que comparten homología parcial en su estructura primaria. α -s1 representa el 32 % del total de las proteínas en la leche, α -s2 el 10% , β -caseína el 28% y K-Caseína el 10% restante.

- β -caseína: está compuesta por 209 residuos de aminoácidos y aunque tiene poca homología con α -s1, ambas tienen cierta similitud en su estructura, son fosfo proteínas, tienen la misma distribución en el contenido de prolina y pocos puentes disulfuro, no presentan estructura secundaria y presentan pocas interacciones terciarias, lo que aumenta la importancia de los epítomos lineales como alérgenos.

- α y β -caseína: son los mayores componentes de las caseínas y presentan una estructura terciaria no rígida.

La estructura de las caseínas no se ve afectada por tratamientos severos por calor pero son muy susceptibles a la acción de las proteinasas y son degradadas en la digestión en el tubo digestivo.

-K-caseína está compuesta por 169 aminoácidos y difiere de las otras caseínas en que presenta uniones de carbohidratos y puentes disulfuro, por lo que posee mayor estructura terciaria, por lo que los epítomos conformacionales serían más significativos como alérgenos en esta.

El procesamiento de los alimentos previo a su consumo modifica la estructura nativa de las proteínas y por tanto muchos epítomos conformacionales pueden ser modificados o eliminados, mientras que los epítomos lineales, inaccesibles cuando la proteína se encuentra en su forma nativa, pueden exponerse al perder la estructura nativa⁽⁴⁰⁾.

En el caso de la leche existen varios tipos de procesado que se llevan a cabo previo a su consumo.

Procesamiento por calor de la leche:

-Pasteurización: Consiste en cocer la leche a temperaturas entre 70-80 grados centígrados durante 15-20 segundos. Se utiliza para disminuir la viabilidad de los microorganismos en la leche eliminando los potenciales patógenos. La leche así procesada deberá ser consumida en los primeros 4-5 días tras el tratamiento.

-Uperización (UHT): Consiste en cocer la leche a temperaturas mayores a 100 grados eliminando los microorganismos y las esporas. Su periodo de consumo aumenta hasta los tres meses.

-Evaporación: Para producir la leche en polvo, se somete la leche a un proceso de mezcla en seco.

El procesamiento por calor tiene escaso efecto en la alergenicidad de la leche, afecta a la estructura tridimensional de las proteínas, modificando únicamente los epítomos conformacionales (aquellos presentes en la proteína cuando esta conserva su estructura tridimensional), sin embargo los epítomos lineales no son modificados, y mantienen la alergenicidad tras el procesamiento por calor de la leche⁽⁴¹⁾.

Sólo algunos autores han referido cierto efecto en la alergenicidad de las proteínas de la leche por el calor. Han demostrado que el calentamiento a altas temperaturas de la leche (121 grados durante 30 minutos), modifican el potencial alergénico⁽⁴²⁾ de algunas proteínas, ya que puede aumentar la cantidad de formas diméricas o triméricas de determinadas proteínas con aparición de neo antígenos lo que aumentaría su alergenicidad.

También se ha descrito que la oxidación que puede producirse durante los tratamientos industriales puede dar lugar a residuos de aminoácidos modificados por oxidación, que pueden ser responsables de la aparición de nuevas estructuras inmunológicamente reactivas⁽⁴³⁾.

Microfiltración:

El proceso de microfiltración consiste en la separación de las proteínas en función del tamaño mediante el uso de membranas, para la obtención de productos ricos en caseínas, como los utilizados para fabricar los quesos.

Esta forma de procesamiento de la leche, no afecta su alergenicidad.

Hidrólisis:

Consiste en la hidrólisis enzimática de la leche de vaca seguida de procesamiento por calor y/o ultrafiltración, que rompe la estructura de la proteína y consigue una mezcla de péptidos, que no serán reconocidos como alérgenos y por lo tanto serán tolerados.

Mediante este proceso se mantiene la cantidad de nutrientes pero se disminuye su alergenicidad.

Según sea el tamaño de los péptidos resultantes tras la hidrólisis las fórmulas hipoalergénicas se clasifican en

-Hidrolizados parciales: aquellos con péptidos de masa molecular entre 10.000-20.000 Da.

-Hidrolizados extensivos péptidos de masa molecular inferior a 5000 Da.

-Fórmulas elementales: compuestas a base de aminoácidos.

Este tipo de procesamiento se ha utilizado con éxito para fabricar las fórmulas hipoalergénicas ya que la hidrólisis modifica el potencial alergénico de la leche de vaca.

Por último es importante tener en cuenta a la hora de valorar la leche de vaca como alérgeno, que esta puede presentar reactividad cruzada con leches de otros animales, con las carnes y con los epitelios⁽⁴⁴⁾.

La reactividad cruzada de las leches de distintas especies animales, depende fundamentalmente de la similitud en la estructura tridimensional de las proteínas de las distintas especies. Esta similitud viene determinada por la cercanía de las especies en la escala filogenética. La mayor homología se ha observado entre la leche de vaca y otras especies de Bovinos (búfalo, oveja y cabra). La menor homología la muestra con la leche de cerdo, caballo, mono, camello y humano.

Aunque de forma infrecuente la leche puede presentar reactividad cruzada con la carne de ternera, esta estaría mediada por la BSA (Seroalbúmina bovina)⁽⁴⁵⁾, proteína presente en ambos alimentos. Esta proteína es muy sensible al tratamiento térmico y dado que la carne se consume en su mayoría tras ser procesada por calor, la proteína pierde su potencial alergénico.

La BSA además se encuentra presente en el epitelio de los animales, y en ocasiones es la proteína responsable de que los pacientes alérgicos a PLV (proteínas de leche de vaca) sensibilizados a BSA, desarrollen síntomas respiratorios tras el contacto con animales⁽⁴⁶⁾.

1.3.1.2 Historia natural y pronóstico de la APLV

La alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) se desarrolla con mayor frecuencia en los primeros meses de vida coincidiendo con el momento de la introducción del alimento, con una edad media de aparición de la primera reacción de 3,5 meses.⁽⁴⁷⁾

Aparece con más frecuencia en niños que han recibido lactancia materna desde el inicio (99%), que en los que realizan lactancia artificial desde el inicio (1%).

La toma regular de leche de vaca desde las primeras semanas parece que podría ser un factor de protección para el desarrollo de APLV⁽⁴⁸⁾, sin embargo la introducción de forma progresiva del alimento y la suplementación sólo de algunas tomas, con leche artificial durante la lactancia materna, parece que facilita el contacto con pequeñas cantidades del alérgeno y así el desarrollo de la respuesta alérgica.

Aunque la mayoría de los autores recomiendan mantener la lactancia materna exclusiva durante los primeros meses, ya que esto podría tener un efecto protector sobre el desarrollo de enfermedades atópicas, si la lactancia materna protege o no del desarrollo de enfermedades alérgicas es aún un tema controvertido⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

Las manifestaciones clínicas de la APLV, incluyen las manifestaciones clínicas de la alergia IgE mediada, los síndromes clínicos producidos por reacciones no IgE mediadas y las producidas por un mecanismo mixto.

La APLV es una de las más frecuentes en la primera infancia, con una prevalencia que varía en los diferentes estudios entre el 1,2-17%, mientras que su prevalencia en niños mayores de 5 años disminuye hasta menos del 1%, siendo excepcional en los adultos.⁽⁵²⁾

Todo ello llevó a pensar que los pacientes con APLV con el tiempo desarrollan tolerancia a este alimento.

Varios estudios realizados en este sentido demuestran que en la mayoría de los casos los pacientes diagnosticados de APLV en la infancia, desarrollan tolerancia de forma espontánea a lo largo del tiempo.

Los primeros estudios⁽⁵³⁾, que incluían pacientes con alergia a leche con reacciones tanto IgE y como no IgE medidas, observaron que un 56% de los pacientes alcanzaba la tolerancia a la edad de un año, el 77% a los dos años y el 87 % a los tres años. En este mismo sentido un estudio realizado por Venter⁽⁵⁴⁾ muestra tolerancia a los tres años en el 80% de los pacientes.

García-Ara y cols en su trabajo realizado sobre población española en el que se incluían exclusivamente pacientes con APLV IgE mediada que muestra que el 22,7% de los pacientes alcanzan la tolerancia entre los 13 y 18 meses, el 37,8% entre los 19-22 meses, llegando al 68% los pacientes que toleran a los tres años de edad.

En el caso de pacientes con alergia a leche de vaca no IgE mediada, se ha observado que la tolerancia espontánea se alcanza en la mayoría de los casos a edades más tempranas, con edades medias de resolución de 4-6 meses para los cólicos del lactante, 9-12 meses la proctocolitis, 12-18 meses la Enfermedad por reflujo, 18 a 24 meses para la Enterocolitis y los 2-3 años para la enteropatía. En enfermedades como la gastritis o esofagitis eosinofílica no se ha observado resolución del cuadro, repitiéndose la sintomatología si el alimento se reintroduce en la dieta.⁽⁵⁵⁾

Según estos resultados, la mayoría de los pacientes alérgicos a la proteína de leche de vaca alcanzan la tolerancia en los primeros años de vida.

Sin embargo, un estudio publicado con posterioridad a los anteriores, en el que se incluían 807 pacientes diagnosticados de APLV en el que la tolerancia se definió como, resultado negativo en la prueba de provocación oral, ingesta del alimento en casa sin reacción o IgE específica para leche < 15 kU/l con ausencia de reacción en los últimos 12 meses, aporta datos muy diferentes a los previos. Según los resultados de este estudio sólo un 19% de los pacientes alérgicos a las proteínas de leche de vaca alcanza la tolerancia antes de los 4 años, el 42% a los 8, el 64% a los 12 y el 79% a la edad de 16 años⁽⁵⁶⁾.

Esto asociado al aumento registrado en la frecuencia de alergia a alimentos en la población infantil, va a favor de la idea de que la APLV está aumentando en los últimos años.

En general se acepta que la APLV IgE mediada es en la mayoría de los casos transitoria, alcanzando los pacientes tolerancia al alimento hasta en el 85% de los casos de forma espontánea en los primeros 4 años de vida.

En el caso de la alergia no IgE medida la recuperación llega hasta el 100% de los casos excepto para patologías como Esofagitis o gastritis eosinofílica que no desarrollaran tolerancia.

Sin embargo en el grupo de pacientes en los que la APLV no desaparece en la primera infancia generalmente persiste hasta la edad adulta, pasando a considerarse Alergia persistente a las proteínas de leche de vaca (APPLV).

Hoy en día no disponemos de herramientas que en el momento del diagnóstico nos permitan conocer qué pacientes alcanzaran la tolerancia de forma espontánea y en cuáles la APLV será persistente.

Como factores pronósticos del desarrollo de tolerancia se han estudiado, el tamaño del prick test, la IgE total y específica a las proteínas de la leche de vaca (Caseína, ALA y BLG), la IgG₄ y la IgA, en el momento del diagnóstico así como su evolución a lo largo del tiempo⁽⁵⁷⁾.

En cuanto a la IgE total, unos valores elevados de IgE total en el momento del diagnóstico, se han relacionado con curso prolongado de la enfermedad.

Respecto a la IgE específica, los primeros estudios, realizados por Sampson , encontraron que existía una correlación entre los niveles de IgE específica a caseína en el momento del diagnóstico y el desarrollo de tolerancia, presentando con mayor frecuencia tolerancia aquellos pacientes con cifras de IgE específica baja en el momento del diagnóstico, así como que en los pacientes que desarrollaban tolerancia espontánea existía tendencia a disminuir de la IgE específica a caseína a lo largo del tiempo⁽⁵⁸⁾.

Posteriormente Vanto y cols⁽⁵⁹⁾ establecen unos puntos de corte para IgE específica a leche y tamaño de prick test a leche, como predictores de persistencia de APLV. Los autores concluyen que un tamaño de prueba cutánea en el momento del diagnóstico mayor o igual a 5 mm identifica un 74% de pacientes con alergia persistente a las proteínas de leche de vaca y que una IgE específica a leche en el momento del diagnóstico mayor o igual a 2 kU/L identifica al 71% de estos.

Así mismo establece que los pacientes con reacciones inmediatas (IgE mediadas) tienen mayor tendencia a la persistencia de la enfermedad que aquellos con reacciones retardadas (no IgE mediadas).

Otros estudios en la misma línea han establecido que el punto de corte que establece tolerancia o persistencia de reactividad varía a lo largo del tiempo, aumentando el tamaño a medida que aumenta la duración de la enfermedad.

García-Ara y cols establecen que para La IgE específica a leche los valores que presentan un VPP = 90% para un resultado positivo en la provocación son 1,5 kU/L en pacientes con edades entre 13-18 meses, 6 kU/L entre 19-24 meses y 14 kU/L a los tres años. Para IgE específica a Caseína los valores corresponden a , 0.6 kU/L para pacientes entre 13-18 meses, 3 kU/L para pacientes entre 19-24 meses y 5 kU/L en pacientes a los tres años.

En este mismo sentido un modelo de regresión logística creado por Lynette y cols⁽⁵⁸⁾ muestra que existe una asociación entre el grado de disminución de la IgE específica

a lo largo del seguimiento y la probabilidad de alcanzar la tolerancia. Los autores encuentran que una disminución del 50% de la IgE específica a lo largo del seguimiento representa un 52% de posibilidades de tolerar la leche en la provocación, mientras que si esta disminución alcanza el 90%, las probabilidades de tolerancia en la provocación llegarían hasta el 78%.

Aunque no se han podido establecer puntos de corte que predigan en todos los casos tolerancia a lo largo del seguimiento, la mayoría de los autores coinciden en que los pacientes con alergia persistente a PLV presentan mayores valores de IgE específica a las proteínas de la leche de vaca en el momento del diagnóstico y tendencia a aumentar de estos valores a lo largo del seguimiento, mientras que una disminución de los valores de la IgE específica a lo largo del seguimiento se relaciona en la mayoría de los casos con el desarrollo de tolerancia espontánea a las PLV.

En los últimos años además se ha encontrado que existe relación entre la persistencia de la APLV con el reconocimiento por parte de los pacientes de determinado epítomos de las proteínas de la leche de vaca⁽⁶⁰⁾. Sampson y Cols encuentran que los niños con alergia persistente a las proteínas de leche de vaca presentan niveles superiores de anticuerpos IgE específicos frente epítomos lineales de alfa y beta-caseína, que frente a epítomos conformacionales de estas mismas proteínas.

En el mismo sentido encuentran que los pacientes con alergia persistente a PLV reconocen con mayor frecuencia que los pacientes alergia a proteínas de leche de vaca transitoria estos epítomos lineales.

El mismo grupo ha identificado las regiones en las que se encuentran estos epítomos en la alfa, beta, k-caseína ALA y BLG.⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾ Parece por lo tanto que el reconocimiento de determinados epítomos lineales sea el factor determinante del curso de la APLV.

Respecto a la evolución de la IgA y la IgG₄ como factores predictores de tolerancia a lo largo del seguimiento, algunos estudios han relacionado el desarrollo de tolerancia con el aumento de la IgG₄ frente a determinados epítomos y las cifras elevadas de IgA frente a determinadas fracciones con la persistencia de la enfermedad. Los resultados respecto a estas dos Inmunoglobulinas han sido mucho menos concluyentes que los de la IgE, por lo que hoy en día continúa estudiándose su utilidad y su determinación no forma parte de la práctica clínica habitual^(65;66).

1.3.1.3 Diagnóstico APLV.

Diagnóstico de sospecha:

Para llegar al diagnóstico de alergia a un alimento el primer paso es establecer un diagnóstico de sospecha⁽⁶⁷⁾.

Las guías de diagnóstico y manejo de la alergia a alimentos recomiendan sospechar la enfermedad alérgica en las siguientes circunstancias:

- Cuando el individuo presente anafilaxia o cualquier combinación de síntomas (cutáneos, respiratorios y/o gastrointestinales) característicos de las reacciones IgE mediadas que ocurre tras minutos u horas de la ingesta de un alimento, especialmente en los niños cuando los síntomas aparecen tras la ingesta de un alimento concreto una o más veces.
- En niños y adultos jóvenes diagnosticados de ciertas enfermedades como son, Dermatitis atópica severa, Esofagitis eosinofílica, Enterocolitis, Enteropatía y Proctocolitis alérgica.
- Adultos diagnosticados de Esofagitis eosinofílica.

Historia clínica:

La historia clínica continúa siendo el pilar fundamental para el diagnóstico de la alergia a alimentos, la historia clínica pretende establecer cómo ocurrió la reacción alérgica, qué alimento es el implicado y qué mecanismo inmunológico es el responsable de la reacción.⁽⁶⁸⁾

La Sociedad española de alergología e inmunología clínica SEAIC⁽⁶⁹⁾, establece los puntos fundamentales que debe recoger la historia clínica cuando hay sospecha de alergia a un alimento entre los que se encuentran:

- Datos del alimento: Alimento implicado, cantidad consumida y forma de preparación, clínica con la manipulación/inhalación del alimento y consumo posterior del mismo.
- Datos de la reacción: Tiempo transcurrido entre la ingesta y la reacción, descripción de los síntomas, duración de los síntomas, necesidad de tratamiento, atención en urgencias, número de episodios, frecuencia de los episodios y fecha del último episodio.
- Datos del paciente: Edad, estado del paciente en el momento de la reacción (enfermedades concomitantes, ejercicio físico), diagnóstico de dermatitis atópica, otras enfermedades alérgicas, otras enfermedades no alérgicas y antecedentes familiares de atopia.

Hay que tener en cuenta a la hora de sospechar una enfermedad alérgica que el mecanismo puede ser tanto IgE mediado como no IgE mediado o una combinación de ambos, para utilizar las herramientas diagnósticas específicas en cada caso.

Diagnóstico de las reacciones IgE mediadas:

En las reacciones IgE mediadas además de una historia clínica compatible, con aparición de las manifestaciones clínicas en un periodo inferior a dos horas tras la ingesta del alimento, es necesario demostrar la existencia de un mecanismo IgE mediado implicado en su etiología.

Las herramientas disponibles para demostrar un mecanismo IgE son de dos tipos, técnicas in vivo, prick test y prick-prick y técnicas in vitro para la determinación de IgE específica en suero del paciente.

-Técnicas in vivo:**-El prick test**

El prick test o Prueba cutánea intraepidérmica, se debe realizar siguiendo las normas internacionalmente aceptadas.^(70;71) Para su realización se utilizan extractos alergénicos estandarizados. Los extractos alergénicos son productos biológicos que resultan de la extracción de los componentes alergénicos de los alimentos u otros alérgenos. En la actualidad se dispone de extractos comerciales para leche entera, ALA, BLG, Caseína y BSA.

El prick test consiste en la aplicación una gota del extracto alergénico sobre la piel sobre la que posteriormente se realiza una pequeña punción con una lanceta, de forma que se introduce una mínima cantidad del alérgeno en la dermis, poniendo así en contacto el alérgeno con las células de la piel.

Una vez en la piel los antígenos IgE específicos de la superficie de los mastocitos reconocerán al anticuerpo produciéndose la reacción.

Esta reacción se objetiva a los 15 minutos de la aplicación del alérgeno, como un habón que se produce en el lugar de la punción.

Como controles positivo y negativo, se utilizan histamina y suero fisiológico y sirven para comparar el resultado. Se considera una prueba positiva aquella con un diámetro medido superior a 3 mm del control negativo.

En numerosos trabajos se ha estudiado el valor predictivo positivo (VPP) del tamaño del prick test para predecir una respuesta positiva tras ingesta del alimento y se han establecido diferentes puntos de corte capaces de predecir una respuesta positiva en la provocación.

Sporik^(69;72) concluye que un tamaño de prick test igual o mayor a 6 mm para leche tiene una especificidad del 100% en el resultado de la provocación en los menores de 2 años con APLV .

Verstege⁽⁷³⁾ sin embargo encuentra que los valores del tamaño de prueba cutánea en prick para leche que predicen con un 95 % y 99% de probabilidades una respuesta positiva en la provocación, son 12,5 y 17,3 mm respectivamente. Eiggman y Sampson en estudios previos habían establecido el tamaño de 5 mm para prick test a leche como punto de corte que predice reactividad clínica.⁽⁷⁴⁾

No disponemos en la actualidad de puntos de corte para el tamaño del prick test que predigan que individuos van a presentar reacción tras la ingesta del alimento y cuáles toleraran el alimento a pesar de presentar un resultado positivo en la prueba cutánea, pero la mayoría de los trabajos coinciden en que:

-La técnica del prick para el diagnóstico de APLV presenta una elevada sensibilidad (S), que en el caso de la leche alcanza el 99% y un elevado valor predictivo negativo (VPN) de hasta el 97% en menores de un año. Por lo tanto un resultado negativo en la prueba de prick indica con alta probabilidad un resultado negativo de la provocación⁽⁷⁵⁾.

La interpretación de un resultado positivo en la prueba de prick es más compleja, sólo indica sensibilización, no alergia, es decir indica únicamente la existencia de IgE frente al alérgeno, pero no asegura que tras el contacto por vía oral (ingesta) el paciente desarrolle manifestaciones clínicas.

Por otra parte hay que tener en cuenta que el resultado de la prueba cutánea puede verse afectado por varios factores como son : la potencia del extracto utilizado , el método con el que se realice la técnica y la reactividad intrínseca de la piel del paciente⁽⁷⁶⁾, pacientes con dermatitis atópica, presentarán tamaños de prueba cutánea mayores que aquellos que no lo son.

La edad del paciente puede también afectar el resultado de la prueba de manera que un resultado negativo en la primera infancia, no descartará el posterior desarrollo de una hipersensibilidad IgE mediada.

Por lo tanto el prick test es una técnica de fácil aplicación, con una elevada rentabilidad diagnóstica pero que precisa de una correcta interpretación de sus resultados y no diagnostica alergia por sí misma.

-Prick-Prick:

Se trata de una técnica similar a la anterior en la que en lugar de los extractos alérgenos lo que se aplica sobre la piel es el alimento en fresco.

Los resultados se interpretan de forma similar a los del prick test. Está especialmente indicado en el caso de alergia alimentaria cuando la historia clínica es muy sugestiva y los resultados del prick test son negativos⁽⁷⁷⁾.

En el caso de la leche debido a la elevada sensibilidad (S) y especificidad (E) de los extractos comerciales el uso del prick-prick se restringe en la mayoría de los casos a la investigación.

-Técnicas in vitro:

-Determinación de IgE específica:

Existen diversas técnicas para la detección de anticuerpos (radioisotópicas, inmunoenzimáticas, colorimétricas, fluorométricas y quimioluminiscentes) en las que el Ag (alérgeno en este caso) se encuentra unido a una fase sólida o líquida en la que tras la incubación con el suero se producirá la unión con el anticuerpo (IgE). Uno de los dos, dependiendo de la técnica, estará marcado, lo que permite el conteo.

El CAP Pharmacia, método fluorimétrico (descrito en el apartado de material y métodos) es la técnica más utilizada para la determinación de IgE específica considerándose el resultado como positivo si las cifras de IgE específica resultan mayores a 0,35 kU/L.

Los valores de la IgE se clasifican en intervalos, denominados “clases”, según las kiloUnidades/L presentes en la muestra, clase 0 (< 0,35 kU/l), clase 1 (0,35-0,69 kU/l), clase 2 (0,70-3,49 kU/l), clase 3 (3,5-17,49 kU/l), clase 4 (17,5-49,9 kU/l), clase 5 (50-99,9 kU/l), clase 6 (\geq 100 kU/l).

Numerosos estudios han intentado encontrar el punto de corte para la IgE específica a leche o sus proteínas capaz de predecir una respuesta positiva en la provocación oral, es decir el punto de corte capaz de diferenciar los pacientes verdaderamente alérgicos, de aquellos que no lo son obteniendo valores muy diferentes cada una de ellos.

Saarien ⁽⁷⁸⁾ define una IgE específica a leche de 1.01 kU/L (RIQ0,75-1,37), como el punto de corte capaz de predecir con un 95% de confianza positividad en la provocación .

En el estudio de Celik-Bilgini,⁽⁷⁹⁾ establece el punto de corte para la IgE específica a leche que predice con un 95% de confianza un resultado positivo en la provocación en 10,9 kU/l, para los niños menores de un año y 13,2 kU/l para los mayores de esta edad.

Un estudio realizado sobre población española, establece en niños menores de un año que el punto de corte para la IgE específica a leche que presenta un VPP del 90% en el resultado de la provocación es 2,5kU/l⁽⁸⁰⁾.

Al igual que en el caso del prick en el momento actual, no disponemos de puntos de corte para la IgE específica que indiquen que pacientes presentarán reacción tras la ingesta del alimento.

Sin embargo se ha descrito que existe una correlación directa entre los niveles de IgE específica y la probabilidad individual de reaccionar frente a la ingesta de un determinado alimento así como que los valores de IgE específica son significativamente mayores en los pacientes con alergia persistente⁽⁸¹⁾

-Técnica de microarray.

Los microarrays han sido ampliamente utilizados en muchos campos de la investigación, fundamentalmente en el campo de la genómica.

En los últimos años, se ha aplicado la técnica de los microarrays al estudio de la respuesta inmunológica⁽⁸²⁾. Al igual que en el caso del CAP, su fundamento es la detección del Ag mediante su unión al anticuerpo, con la peculiaridad de que los microarray, permiten fijar a la fase sólida (matriz) pequeños fragmentos de la proteína (péptidos) que serán reconocidos por la IgE a través de sus lugares de unión, lo que permite caracterizar el patrón de reconocimiento de los pacientes.

Sampson describió diferentes patrones de reconocimiento de epítomos en los pacientes alérgicos a huevo, observando que en aquellos pacientes que reconocían determinados epítomos lineales, la alergia al huevo tiende a persistir durante más tiempo⁽⁸³⁾.

Además se ha descrito que los pacientes que reconocen un número mayor de epítomos, presentan mayor tendencia a presentar alergia severa.

En el caso de la leche en los últimos años, el mismo grupo ha identificado que el reconocimiento por parte de los pacientes alérgicos a proteínas de leche de vaca de determinadas regiones de las proteínas de la leche, se asocian con mayor gravedad y persistencia de la APLV.

Hoy en día la técnica de microarray aplicada al diagnóstico de la alergia alimentos aunque está experimentando un importante desarrollo, se utiliza únicamente a nivel de investigación.

Diagnóstico de alergia no IgE mediada.

La sospecha clínica de una reacción alérgica a un alimento por un mecanismo no IgE mediado se establecerá cuando el paciente presente una historia clínica compatible, se hayan excluido otras posibles causas responsables de los síntomas, el paciente presente hallazgos de laboratorio compatibles con cada una de las entidades clínicas y mejore con la dieta de eliminación.

Cuando se sospecha una reacción alérgica No IgE mediada, además de utilizar las técnicas previamente descritas, en las que se observará un resultado negativo, se pueden aplicar:

-Pruebas de parche:

La prueba de parche o pruebas epicutáneas, consisten en la aplicación sobre piel sana del alérgeno a estudiar manteniendo el contacto entre ambos mediante oclusión durante 48 horas.

Mediante los parches se estudia la posible implicación en las reacciones de los mecanismos inmunológicos tipo IV o celular.

Los test epicutáneos presentan elevada rentabilidad diagnóstica para el estudio de la dermatitis de contacto, pero en el caso de la alergia a alimentos, la falta de una metodología adecuada y la ausencia de disponibilidad de extractos estandarizados⁽⁸⁴⁾ hace que su uso sea muy limitado.

No obstante pueden resultar útiles en determinadas patologías como la DA cuando se sospeche un alimento implicado como causa de esta.^(85;86)

-Exploraciones complementarias:

Pueden resultar útiles en el diagnóstico de la alergia a alimentos no IgE mediada el hemograma y bioquímica, donde se pueden observar hallazgos compatibles con cada una de las enfermedades.

Otras exploraciones como la endoscopia y biopsia, serán útiles para establecer el diagnóstico diferencial en cada caso.

Los hallazgos de laboratorio y el diagnóstico diferencial más característico de cada una de las entidades clínicas que pueden estar producidas por alergia no IgE mediada a PLV son los siguientes:

-Enteropatía: anemia e hipoproteinemia, con una anatomía patológica que se caracteriza por linfocitosis con predominio de eosinófilos. El diagnóstico diferencial se debe realizar con Intolerancia a la lactosa, enfermedad celíaca, Giardiasis y enteropatías de otro origen⁽⁸⁷⁾.

-Enterocolitis: (FPIES Food protein induced enterocolitis): Hipoalbuminemia, metahemoglobinemia, y acidosis. La anatomía patológica es inespecífica y el diagnóstico diferencial se realizará con sepsis, gastroenteritis aguda, alteraciones del metabolismo, malrotación e invaginación intestinal ⁽⁸⁸⁾.

-Proctitis: Puede observarse anemia. El diagnóstico diferencial se hará con fisuras, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades granulomatosas, pólipos intestinales ⁽⁸⁹⁾.

-Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): se observará en la Phmetría una disminución progresiva y mantenida del pH tras la ingesta del alimento. El diagnóstico diferencial debe realizarse con esofagitis eosinofílica y reflujo gastroesofágico no producido por leche ⁽⁹⁰⁾.

-Gastritis y esofagitis eosinofílica: Puede observarse eosinofilia periférica. En la anatomía patológica aparece característicamente infiltración del tracto digestivo por eosinófilos y el diagnóstico diferencial debe realizarse con Reflujo gastroesofágico (RGE) y candidiasis ⁽⁹¹⁾.

-Sd de Heiner: se caracteriza por anemia hipoproteinemia, hemosiderosis e infiltrados pulmonares cambiantes.

- Dieta de eliminación:

Cuando se identifica un alimento sospecho, la dieta de eliminación se establecerá como primer paso para la confirmación diagnóstica. Tras la dieta de eliminación se produce una mejoría clínica si el alimento es la causa de la patología.

En las reacciones no IgE mediadas en ocasiones no es fácil identificar el alimento causal, como ocurre en la esofagitis eosinofílica, en la que numerosos alimentos pueden estar implicados. En estos casos si el alimento causal no se ha identificado se establecerán dietas de eliminación de los alimentos que con más frecuencia se ven implicados (leche, huevo, soja, cacahuete, trigo, otros cereales, patata y pollo) y en el caso de que esta fracase, se establecerán dietas altamente restrictivas a base de fórmulas de aminoácidos con reintroducción progresiva de los alimentos tras la mejoría, hasta identificar los implicados ^(92;93).

Otro caso especial es la dermatitis atópica (DA) que generalmente se manifiesta en la primera infancia, coincidiendo en el tiempo con la introducción progresiva de los alimentos. Cuando se sospeche que un alimento es la causa de la DA, para el diagnóstico se recomienda una dieta de eliminación durante un período de tiempo de unas 4 semanas con posterior reintroducción del alimento en la dieta para comprobar si la mejoría /empeoramiento coincide con ambas fases.

Provocación oral

Ninguna de las pruebas previamente descritas es en sí misma diagnóstica de alergia a alimentos.

La provocación oral, es hoy en día la única prueba para el diagnóstico de certeza de la que disponemos, la provocación oral es el “gold estándar” para el diagnóstico de la alergia a alimentos, los diferentes tipos de técnicas y la indicación de cada una de ellas se recogen en el artículo de posición de 2004 de la EAACI⁽⁹⁴⁾.

La provocación oral consiste en la administración del alimento en dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar la dosis que correspondería a una ración normal para el individuo, según la edad y el tipo de alimento.

La provocación recibe distintos nombres según la técnica utilizada.

Tipos de provocación:

-Provocación oral abierta (POA): Tanto el paciente como el evaluador conocen el contenido. Consiste en la administración del alimento en fresco conservando las características organolépticas, preparado de la misma forma que lo estaba cuando produjo la reacción. Un resultado negativo excluye el diagnóstico de alergia. Un resultado positivo puede requerir confirmación mediante provocación en ciego.

-Provocación oral en simple ciego controlada con placebo (POSCCP): Sólo el evaluador conoce el contenido de la provocación. Se realiza con el alimento enmascarado para modificar su olor o sabor. Se utiliza fundamentalmente cuando el paciente presenta síntomas subjetivos o vagos.

Se pueden alternar dosis de activo (alimento “sospechoso”) y placebo (preparado con las mismas características organolépticas que el activo pero sin el alimento “sospechoso” en su composición). Si el resultado es dudoso debe realizarse una provocación oral doble ciego.

-Provocación oral doble ciego controlada con placebo (PODCCP): Se realiza generalmente en dos días, uno de los cuales se administra el activo y otro el placebo, preparados de igual forma, de manera que presenten las mismas características en cuanto a color, olor, textura y sabor.

Ni el evaluador ni el paciente conocen el contenido de la provocación. Es la única prueba determinante de alergia y la única aceptada en investigación.

La PODCCP es la única aceptada para establecer el diagnóstico de certeza en niños mayores y adultos. Sin embargo, debe ir precedida de una provocación abierta, ya que si el resultado en la POA es negativo, no es necesario realizar la PODCCP.

En niños menores de tres años la POA se considera suficiente para el diagnóstico.

Sin embargo la provocación oral abierta no debe realizarse si:

1-Existe alta probabilidad de resultado positivo o

2- El paciente refiere únicamente síntomas subjetivos o poco claros.

-Pacientes que presentan reacciones retardadas.

-Pacientes que presentan como manifestación clínica únicamente síntomas subjetivos (síndrome de fatiga crónica, migraña...)

-Pacientes con urticaria crónica.

-Pacientes con reacciones que afectan únicamente al aparato digestivo.

Una provocación abierta negativa excluye el diagnóstico de alergia y una POA claramente positiva, con aparición de síntomas objetivos, lo confirma.

En la práctica clínica habitual, se utiliza de rutina la POA, dado que consume menos recursos y que se utiliza en general para comprobar tolerancia.

Se reserva la PODCCP para los casos en los que aparece un resultado dudoso en la POA o trabajos con fines de investigación.

-Condiciones para la realización de la provocación:

La provocación oral es una prueba no exenta de riesgos⁽⁹⁵⁾ y que debe realizarse cumpliendo determinadas condiciones que dependerán tanto del individuo como de los medios.

1-*Dependientes de individuo:*

-Ausencia de enfermedades concomitantes activas en el momento de la provocación. En el caso de pacientes con otras enfermedades alérgicas debe realizarse cuando el paciente se encuentre asintomático.(Ej. : Fuera de la primavera en pacientes polínicos).

- En el caso de los pacientes asmáticos, se realizará cuando el paciente presente buen control de la enfermedad, con FEV1 de al menos 80% de su teórico.
- Se debe suspender la medicación que pueda interferir con el resultado o el tratamiento de las reacciones (antihistamínicos, corticoides, neurolépticos, AINES, IECAS, betabloqueantes).
- Comprobar que el paciente realiza dieta de eliminación previa del alimento implicado.
- Firma del consentimiento informado.

2-Dependientes del centro:

- Personal entrenado en la realización de PO y en el tratamiento de las reacciones alérgicas.
- Disponer de los medios necesarios para el tratamiento de las reacciones alérgicas, medicación, posibilidad de canalizar una vía periférica, equipos de reanimación necesarios para el tratamiento de posibles reacciones graves.
- Fácil acceso a unidades de cuidados intensivos.

Se han establecido además indicaciones y contraindicaciones para la realización de la prueba de provocación^(94,96):

Indicaciones de la provocación:

1-En pacientes con historia de reacción adversa a un alimento:

- Para establecer o excluir el diagnóstico de alergia o intolerancia a un alimento.
- Por razones científicas o estudios.
- Para la determinación de dosis umbrales “thresholds”.
- Para diagnóstico de tolerancia, en aquellos pacientes previamente diagnosticados de alergia en los que tras el seguimiento se considera que han desarrollado tolerancia espontánea.

2- En pacientes sin historia de reacciones adversas a un alimento concreto cuando :

- Se sospecha que algún síntoma crónico está relacionado con un alimento.
- En pacientes en los que se ha establecido previamente una dieta de eliminación sin historia de reacción adversa a alimentos en los que se sospeche que la reintroducción puede producir reacción.
- Si se diagnostica sensibilización a un alimento pero la tolerancia es desconocida. Por ejemplo en pacientes que presentan sensibilización (prick test positivo) a alimentos que no han introducido aún en la dieta.

-Contraindicaciones de la provocación:

- 1-Pacientes con historia clara de anafilaxia.
- 2-Casos en los que los valores del prick test o la IgE presenten una probabilidad superior al 95% de resultado positivo en la provocación.
- 3-Pacientes con enfermedades activas en el momento de la provocación (infección aguda, angina inestable, pacientes con polinosis durante la estación).
- 4- Pacientes que realizan en el momento de la provocación tratamiento con fármacos que puedan interferir con el resultado de la prueba (antihistamínicos ...) o con la eficacia del tratamiento (Betabloqueantes...).

A pesar de que la PO es el “gold estándar” en el diagnóstico de la alergia a alimentos encontramos también en algunos casos resultados falsos positivos y falsos negativos⁽⁹⁷⁾. Un reciente estudio analiza las causas que pueden producir los resultados erróneos en la provocación oral:

Causas de resultados erróneos:

- Causas de resultados falsos positivos:* contactos accidentales o inadvertidos en el lugar donde se realizan las provocaciones porque otros pacientes o acompañantes estén tomando alimentos a los que el paciente tiene alergia.
- Causas de los resultados falsos negativos:* ausencia de ejercicio físico, alcohol, fármacos, factores hormonales o factores psicológicos que intervinieron como co-factores en el momento de la reacción y que no están presentes en el momento de la provocación.

Aunque el diagnóstico de certeza se obtiene mediante la PO, dado que presenta elevado riesgo de reacción en los pacientes alérgicos, para llegar al diagnóstico se utilizan los parámetros de la historia clínica, prick test e IgE, reservando la PO para aquellos casos en que mediante las otras pruebas no sea posible llegar al diagnóstico o en aquellos casos en los que se quiera comprobar tolerancia.

En 2010, la Organización mundial de alergia (WAO) publica una Guía para el diagnóstico y manejo de la APLV en la que establece la utilidad de cada una de estas pruebas diagnósticas, con distintos grados de evidencia⁽⁹⁸⁾.

Basándose en la probabilidad pre-test de cada paciente de presentar un resultado positivo en la PO ofrece una guía de actuación.

Inicialmente se realizará historia clínica, donde se establecerá la probabilidad pre-test de tener un resultado positivo, en la PO en cada paciente.

-Alta probabilidad: (probabilidad pre-test mayor al 80 %), pacientes que experimentaron anafilaxia en el pasado.

-Probabilidad media: (probabilidad pre-test del 40%) pacientes que refieren reacciones compatibles con alergia en el pasado. Comprende la mayoría de las situaciones.

-Baja probabilidad: (probabilidad pre-test 10%) pacientes con síntomas gastrointestinales “inexplicables”.

Según esta clasificación propone:

-Realizar *prick test* sólo en los pacientes con alta y baja probabilidad pre-test. Evitando la provocación si el resultado es mayor o igual a 3mm.

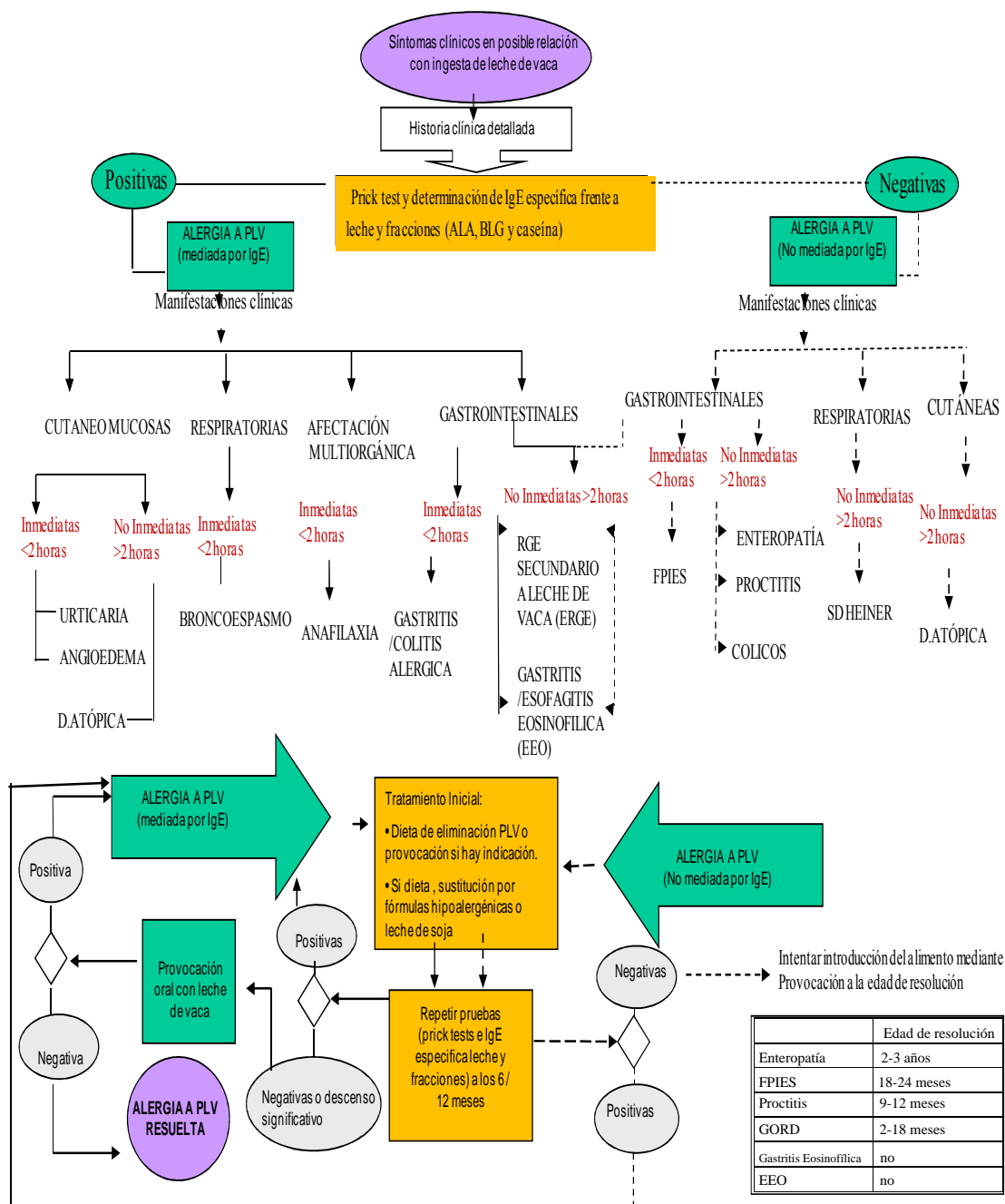
-Realizar *determinación de IgE específica* en pacientes con alta probabilidad pre-test evitando la PO si el resultado es igual o mayor a 0,7 kU/l y en pacientes con baja probabilidad pre-test, evitando la PO si el resultado es mayor o igual a 0,35 kU/l.

-Realizar PO en pacientes con baja probabilidad pretest si *Prick test*, es mayor o igual a 3 mm, para confirmación del diagnóstico y pacientes con probabilidad pretest alta y media que presentan un resultado negativo en la prueba de *prick*.

El panel de expertos de la Academia Americana en 2010, publica las “Guidelines” para el diagnóstico y tratamiento de la alergia a alimentos⁽⁹⁹⁾ y recomienda:

-Realizar una historia clínica detallada, *prick test* y determinación de IgE específica para la identificación del alimento sospechoso, pero subraya que la única prueba diagnóstica es la PODCCP o la POSCCP y POA cuando el resultado de la PODCCP es negativo o el paciente presenta síntomas objetivos, que se correlacionan con la historia clínica y los hallazgos de laboratorio.

En 2011 el Comité de alergia a alimentos de la SEAIC , publica un algoritmo diagnóstico de APLV, basado en la historia clínica y detección de IgE mediante *prick test* y determinación de IgE específica⁽¹²⁾.

Algoritmo II: Algoritmo diagnóstico APLV

Fuente: Recomendaciones y algoritmos de la práctica clínica de la SEAIC.
Comité de alergia a alimentos.

1.3.1.4 Tratamiento de la APLV.

Dieta de evitación:

El tratamiento actual de la APLV consiste en la evitación del alimento.

Esto conlleva dietas altamente restrictivas, lo que condiciona en gran medida la calidad de vida de los pacientes, ya que puede ocasionar desbalance nutricional con consecuencias en el desarrollo. Por otra parte conlleva un riesgo elevado de reacciones por transgresiones o contactos inadvertidos⁽¹⁰⁰⁾, dado que la leche se encuentra como ingrediente formando parte de la composición de muchos alimentos.

En el caso de los lactantes, cuya dieta fundamental es la leche, en el caso de ser diagnosticados de APLV la recomendación universalmente aceptada es continuar con la lactancia materna mientras esta sea posible. Cuando la lactancia materna tiene que ser interrumpida como alternativas se podrán utilizar hidrolizados de proteínas, fórmulas especialmente diseñadas para este fin⁽¹⁰¹⁾, y leche de soja.

Los hidrolizados se clasifican según el tamaño de los péptidos que los componen en *Hidrolizados parciales* aquellos con péptidos de masa molecular entre 10.000-20.000 Da, *Hidrolizados extensivos o altamente hidrolizados* que contienen péptidos de masa molecular inferior a 5000 Da y *Fórmulas elementales* que están compuestas a base de aminoácidos que no contienen moléculas potencialmente alergénicas.

Para el tratamiento de la APLV, los hidrolizados extensivos son las fórmulas recomendadas. Son tolerados en el 95 % de los casos, mientras que los hidrolizados parciales no se recomiendan, dado que mantienen cierta actividad alergénica residual debido al tamaño de los péptidos (en los que se podrían mantener algunos de los epítomos reconocidos por los pacientes con APLV).

Las fórmulas elementales se reservan para aquellos pacientes que presenten reactividad incluso con los hidrolizados extensivos. Las fórmulas elementales representan además la primera línea de tratamiento en pacientes con determinadas patologías no IgE mediadas producidas por la leche de vaca como es el caso de la FPIES en la que la causa fundamental parece ser la inmadurez del TGI.

Como alternativas a los hidrolizados se pueden utilizar, fórmulas de soja, que se obtienen mediante el procesamiento físico de la soja. Estas son en general bien toleradas. Sin embargo no se recomienda su uso en pacientes menores de 6-12 meses dado su elevado contenido en fitoestrógenos. Los fitoestrógenos imitan algunas de las acciones del estrógeno y pueden tener repercusión en el desarrollo y en el sistema

inmune, por lo que existen dudas sobre su inocuidad en el caso de ser administrados a lactantes. La soja constituye una buena alternativa en lactantes mayores de 6-12 meses⁽¹⁰²⁾. Otros preparados que se han utilizado como alternativas son, preparados a base de arroz, colágeno de cerdo o pro bióticos.

El tratamiento sustitutivo se realiza hasta que el paciente alcanza la tolerancia espontánea. Una vez comprobada la tolerancia mediante PO, se debe introducir en la dieta la leche de vaca en la cantidad y forma adecuada para la edad del paciente de forma inmediata. Se debe evitar la introducción gradual, ya que existe riesgo de resensibilización por la administración de pequeñas dosis repetidas.

En los pacientes que no desarrollan tolerancia de forma espontánea y por lo tanto presentan alergia persistente a proteínas de leche de vaca (APPLV), hasta hace pocos años el tratamiento consistía únicamente en una dieta de evitación para el resto de su vida.

Desensibilización:

En los últimos años, se ha desarrollado un tratamiento activo para los pacientes con alergia persistente denominado "Desensibilización"⁽¹⁰³⁾.

La desensibilización consiste en la administración de forma progresivamente creciente del alimento hasta conseguir que los pacientes toleren este sin presentar reacción.

Podemos distinguir dos fases a lo largo de la desensibilización, la fase de inducción de tolerancia y la fase de mantenimiento.

-Fase de inducción de tolerancia: en esta se administran dosis progresivamente crecientes del alimento hasta alcanzar la dosis máxima, que sería la correspondiente a una ración normal en la dieta, en el caso de la leche un vaso de leche (200-250ml).

-Fase de mantenimiento: Tras alcanzar la dosis máxima el paciente debe mantener la toma regular del alimento (un vaso de leche al día) para mantener la tolerancia.

El primer caso de desensibilización se publica en el Lancet en el año 1908 bajo el título "A case of egg poison", en él un paciente con síntomas de anafilaxia tras ingesta de mínimas cantidades de huevo, realiza tratamiento mediante la ingesta de cantidades progresivamente crecientes de clara hasta conseguir alcanzar la tolerancia a un huevo.

Posteriormente aparecen algunos casos aislados en la literatura⁽¹⁰⁴⁾ y es a finales de los 90 cuando aparecen las primeras series de pacientes desensibilizados.

Patriarca y cols, publican en 1998 una de las primeras series en la que se realiza desensibilización a pacientes con alergia persistente 6 alérgicos a leche , 5 a huevo ,2 a pescado y 1 a manzana , utilizando protocolos en los que la administración se realiza de forma ultra lenta, partiendo de cantidades mínimas del alimento⁽¹⁰⁵⁾.

En el caso de la leche, inicia el tratamiento con 4 gotas de leche diluida (10 gotas de leche diluidas en 10 ml de agua) como dosis iniciales, con incrementos graduales cada 3 días hasta alcanzar en 104 días la tolerancia a 120 ml de leche. Este estudio presenta una tasa de éxito del 85,7%.

Posteriormente Bauer publica un caso en el que se utiliza una pauta rápida y se alcanza la tolerancia a 200ml en 5 días.

Es a partir de la última década cuando la desensibilización empieza a cobrar importancia como tratamiento de la alergia a alimentos, aparecen en la literatura numerosas publicaciones y se comienza a estudiar la eficacia de la intervención.

Patriarca y cols. ⁽¹⁰⁶⁾en 2003 publican una serie de 59 pacientes adultos y niños con alergia a diversos alimentos, entre los cuales 29 presentan APLV en los que aplicando un protocolo de características similares al previo (de 136 días de duración) el 79,2% de los pacientes alcanzan la tolerancia.

Meglio en 2004 diseña un protocolo en el que a lo largo de 6 meses y partiendo de una dosis inicial de 1 gota de leche diluida al 1:25, doblando la cantidad cada semana inicialmente y cada dos semanas después , hasta alcanzar tolerancia a 200 ml como dosis de mantenimiento, obtiene un porcentaje de éxito del 71,4% ⁽¹⁰⁷⁾. En este estudio además se destaca la idea de que aunque los pacientes no lleguen a alcanzar la tolerancia a dosis máxima, el tratamiento mediante desensibilización de los pacientes con APPLV, permite aumentar la “dosis umbral”, es decir, la dosis con la que los pacientes presentarían una reacción en caso de ingesta accidental o contactos inadvertidos, eliminando así el problema que supone el alimento como alérgeno oculto o las trazas.

En el mismo sentido se han publicado otros trabajos algunos de los cuales utilizan pautas lentas, otros pautas rápidas o mixtas con un inicio lento y posteriores incrementos rápidos.

En la mayoría de los trabajos publicados, la tasa de éxitos tras la desensibilización se encuentra en torno al 80 % de los pacientes, sin embargo en el trabajo publicado por

Longo y cols en 2008, en el que se incluyen únicamente pacientes con elevada sensibilización $CAP \geq 85$ kU/L y reacciones alérgicas en la provocación con dosis inferiores 0,8 ml de leche es decir pacientes con “alergia severa”, como lo denominan los autores, la tasa de éxitos desciende hasta tan sólo el 36% de los pacientes. Esto lleva a pensar que en los pacientes con “alergia severa”, la desensibilización fracasa en un elevado porcentaje de los casos⁽¹⁰⁸⁾.

Además de las diferencias en cuanto a la pauta de administración y la tasa de éxitos los protocolos presentan diferencias también respecto al uso de premedicación.

Dado que la desensibilización es un proceso no exento de riesgos en el que la mayoría de los pacientes presentarán reacciones a lo largo del proceso algunos autores administran medicación a los pacientes desde el inicio de la intervención para minimizar las reacciones, tanto en número como en intensidad. Otros autores llevan a cabo el tratamiento en ausencia de premedicación y excluyen a los pacientes que presentan un elevado número de reacciones a lo largo del proceso.

La premedicación se realiza con antihistamínico o cromoglicato según los diferentes estudios.

Respecto a la eficacia del tratamiento en 2008 aparecen los primeros estudios de desensibilización en pacientes con alergia persistente a proteínas de leche de vaca randomizado doble-ciego con grupo control. En el trabajo de Skripak y cols que incluye pacientes entre 6-12 años con alergia persistente comprobada mediante POCDPC consiguen tolerancia a 250 ml de leche en el 30,7% y tolerancia parcial, entre 70 y 250 ml en el 46,1% de los pacientes en el grupo activo. Mientras que en el grupo control ningún paciente alcanza la tolerancia⁽¹⁰⁹⁾.

En el trabajo de Longo previamente referido, que incluye pacientes entre 5 y 17 años, con 30 pacientes en el grupo activo y 30 pacientes en el grupo control, el grupo activo alcanza tolerancia a 150 ml de leche en el 36% de los casos y un 54% más alcanzan tolerancia parcial (entre 5 y 150 ml). En los 30 niños del grupo control ningún paciente consiguió tolerar leche después de un año de seguimiento.

Es por lo tanto una constante en todos los estudios que en un porcentaje de pacientes no se consigue alcanzar la tolerancia a la dosis máxima y que el fracaso de la desensibilización parece estar en relación con la gravedad de la alergia.

En cuanto a la eficacia a largo plazo de la desensibilización, son pocos los estudios publicados hasta el momento⁽¹¹⁰⁾.

Para evaluar la eficacia a largo plazo Staden y cols⁽¹¹¹⁾ diseñan un estudio en el que en el que tras la desensibilización y mantenimiento del tratamiento posterior con la toma diaria del alimento entre 12-24 meses, se realiza de nuevo una dieta estricta de eliminación del alimento de la dieta durante dos meses y se realiza posteriormente una nueva PODCCP para comprobar si persiste la tolerancia o esta se pierde tras suspender la toma regular del alimento.

Según el resultado en la PODCCP tras la dieta definen distintos patrones de respuesta:

-Patrón I: pacientes que mantienen la tolerancia a pesar de suspender la toma regular del alimento tras la desensibilización (presentan resultado negativo en la provocación tras dos meses sin tomar el alimento). Los denominan pacientes “*Respondedores*”.

-Patrón II: pacientes que alcanzan tolerancia dosis máxima en la desensibilización y la mantienen con la toma regular, pero pierden la tolerancia al suspenderla (resultado positivo en la segunda provocación). Los denominan “*Respondedores con ingesta regular*”.

-Patrón III: pacientes en los que durante la desensibilización no se alcanza la tolerancia a la dosis máxima, pero en los que se aumenta la dosis que produce reacción. Los denominan “*Respondedores parciales*”.

-Patrón IV: pacientes en los que la desensibilización no se puede llevar a cabo debido a reacciones repetidas durante esta que obligan a interrumpir el tratamiento. Pacientes “*No respondedores*”.

Parece cada vez más claro a la vista de los resultados de los distintos estudios que tras el tratamiento, la mayoría de los pacientes alcanzan el cambio en la dosis umbral necesaria para causar síntomas, y que esta se mantiene mediante la administración de dosis diarias del alimento, pero es cada vez más discutido si la desensibilización, es capaz de inducir cambios inmunológicos que permitan tomar el alimento libremente sin necesidad de realizar tratamiento alguno, es decir si la desensibilización realmente induce la tolerancia a largo plazo.

El mecanismo inmunológico implicado y los cambios inmunológicos que se producen tras la desensibilización han sido estudiados en numerosas publicaciones.

Los primeros estudios mostraban como resultado una disminución en la prueba cutánea a los 18 meses tras la desensibilización, con una disminución asociada de la IgE específica a leche significativa a los 6, 12 y 18 meses, y un aumento de la IgG₄ significativa en los mismos tiempos⁽¹¹²⁾.

Otros mecanismo inmunológicos como cambios en las células Treg , que favorece la secreción de IL-10 y TGF β , que suprime la producción de IgE y los cambios en el perfil y Th1/Th2 se han relacionado con la tolerancia oral , por lo que los últimos estudios enfocan sus investigaciones en este sentido.

En el momento actual el mecanismo inmunológico implicado en la desensibilización sigue siendo desconocido⁽¹¹³⁾.

CAPÍTULO 2 : HIPÓTESIS DE TRABAJO.

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS DE TRABAJO.

“La desensibilización es un tratamiento eficaz para pacientes con alergia persistente a las proteínas de leche de vaca”.

“Existen sin embargo diferentes patrones de respuesta al tratamiento que vienen definidas por las características individuales de cada uno de los pacientes”.

CAPÍTULO 3 : OBJETIVOS.

CAPÍTULO 3 OBJETIVOS:**3.1 OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Inducción de tolerancia oral (desensibilización) para leche de vaca en niños, diagnosticados de alergia persistente a las proteínas de leche de vaca IgE mediada en la infancia, que no han alcanzado la tolerancia de forma espontánea a la edad de 4 años.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar los valores iniciales de las pruebas cutáneas en prick e IgE específica como factores predictores de tolerancia tras la desensibilización.
- Evaluar si existe relación entre la dosis que produjo reacción en el test provocación oral con el éxito o fracaso de la desensibilización.
- Evaluar si existe relación entre los síntomas que aparecen en la provocación oral con el éxito o fracaso de la desensibilización.
- Evaluar si existen diferencias en el reconocimiento de proteínas de la leche en niños en los que la desensibilización se concluye con éxito, frente a aquellos en los que la tolerancia no se consigue.
- Evaluar la evolución de los valores de las pruebas cutáneas en prick y la IgE específica a lo largo de la desensibilización.

CAPÍTULO 4 : PACIENTES.

CAPÍTULO 4 :PACIENTES

4.1 *Pacientes*

4.1.1 Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el estudio, pacientes vistos en nuestra consulta en revisión en el período de dos años, 2006 -2008, que cumplían todos los siguientes:

- Edad superior a 4 años diagnosticados en la infancia de alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) que no hubieran alcanzado la tolerancia de forma espontánea a esta edad.
- Presentar, en el momento de la inclusión, prueba cutánea positiva para leche y/o cualquiera de las proteínas de la leche de vaca. Considerando la prueba cutánea positiva aquella con diámetro mayor de 3x3 mm respecto al control negativo.
- Presentar, en el momento de la inclusión, CAP positivo (IgE >0,35kU/L) para leche entera y/o cualquiera de las proteínas de la leche de vaca.
- Presentar resultado positivo en la provocación oral doble ciego controlada con placebo (PODCCP).

4.1.2 Criterios de exclusión:

- Niños diagnosticados de APLV que no cumplían todos los requisitos previos.
- Intolerancia a la lactosa o reacciones no IgE mediadas.

CAPÍTULO 5 : MÉTODOS

CAPÍTULO 5: MÉTODOS.

5.1 DISEÑO:

Se diseñó un estudio cuasi experimental de cohortes prospectivo en el que se incluyeron niños mayores de 4 años diagnosticados de alergia persistente a proteínas de leche de vaca, vistos en consulta de revisión en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid en el período de dos años.

Se realizó a todos los pacientes al inicio del estudio provocación oral doble ciego controlada con placebo con leche de vaca, para confirmación del diagnóstico de alergia persistente a proteínas de leche de vaca (APPLV).

Tras confirmar el diagnóstico de alergia persistente, mediante un resultado positivo en la provocación, se ofreció a todos los pacientes con provocación positiva el tratamiento de a APPLV mediante la desensibilización. Aquellos pacientes que aceptaron llevar a cabo la desensibilización formaron parte del grupo activo. Los pacientes que no aceptaron participar de forma activa formaron parte del grupo control, en ellos la APLV siguió su evolución natural y sirvieron como grupo de comparación.

5.2 TAMAÑO MUESTRAL:

El objetivo principal de nuestro estudio fue desarrollar un nuevo protocolo eficaz para la inducción de tolerancia oral en pacientes alérgicos a proteínas de leche de vaca.

Según los datos previos de la literatura la eficacia de este tipo de actuación varía entre un 36 a un 80% de éxito en la inducción de tolerancia dependiendo de las series. Además conocemos que la evolución a la tolerancia de forma espontanea en niños mayores de 4 años con alergia a proteínas de leche de vaca no supera el 20%.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el paquete estadístico EPIDAT 3.1, cálculo de tamaño muestral para estudios de cohortes. Asumiendo, basado en los resultados más favorables recogidos en la literatura previa, un riesgo en expuestos del 80% y riesgo en no expuestos del 20% se calculó el tamaño muestral para un IC de 95% y una potencia del 80% y obtuvimos que eran necesarios 26 pacientes expuestos (en los que se llevara a cabo la desensibilización) y 5 no expuestos (pacientes en los que la APLV siguiera su evolución natural).

5.3 OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Tras obtener la aprobación para realizar el protocolo por parte del “Comité Ético de Investigación Clínica” CEIC del HCSC (anexo1), así como la aprobación de los documentos de información y documento de consentimiento informado (anexos 2 y 3), se realizó entrevista personal con los pacientes y sus representantes legales previo al inicio del estudio en la que se daba la información verbal y escrita adecuada respecto a la naturaleza, propósito y posibles riesgos y beneficios del estudio.

Posteriormente se dio tiempo al paciente para que considerase y leyera la información que se le había facilitado así como para hacer las preguntas que necesitara para la total comprensión del estudio del que iba a formar parte su representado.

Así mismo se informó al paciente y a sus representantes legales de que algunas de las técnicas que iban a realizarse, no formaban parte de la práctica clínica habitual; extracción de sangre en la visita inicial, provocación oral doble ciego controlada con placebo, aplicación del protocolo de desensibilización y extracciones semestrales para seguimiento de los pacientes tras finalizar el tratamiento.

Tras explicar los anteriores aspectos se recogió por escrito la firma de los representantes legales mediante el documento “CONSENTIMIENTO INFORMADO” (anexo 3).

5.4 REALIZACIÓN ÉTICA DEL ESTUDIO:

El investigador principal, Dra. Mónica Rodríguez Álvarez, y todos los investigadores se comprometieron a que el estudio se llevara a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki, normas de Buena Práctica Clínica.

Como investigador principal, la Dra. Rodríguez Álvarez fue responsable de presentar los protocolos de actuación, cuadernos de recogida de datos (CRD), consentimientos informados al Comité Ético así como de informarle de cualquier enmienda al protocolo.

5.5 PROTECCIÓN DE DATOS DE LOS PACIENTES:

El investigador se comprometió a que todos los datos del paciente se manejarán de acuerdo a la LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL 15/99, respetándose la confidencialidad de estos datos en todo momento.

5.6 PROTOCOLO:

Tras la firma del consentimiento informado por parte de los representantes legales de los pacientes, se realizó a todos los pacientes que aceptaron participar: historia clínica, pruebas cutáneas en prick para leche y proteínas de la leche de vaca así como prick-prick con leche, determinación de IgE total y específica a leche y proteínas de leche de vaca, determinación de IgG₄ específica para leche y proteínas de leche de vaca y PODCCP, para confirmación del diagnóstico de APPLV.

Los pacientes que aceptaron llevar a cabo la desensibilización formaron el grupo activo, aquellos que la rechazaron siguieron sus revisiones rutinarias y formaron el grupo control.

GRUPO ACTIVO:

En los pacientes del grupo activo se llevó a cabo la desensibilización y siguieron revisiones semestrales, donde se confirmaba la persistencia de tolerancia a leche de vaca mediante historia clínica (tolerancia a leche de vaca en dieta libre) o PODCCP si el paciente no realizaba dieta libre, y se realizaba de nuevo prick test para leche y proteínas de leche de vaca así como prick-prick con leche, determinación de IgE total y específica determinación de IgG₄ a leche y proteínas de leche de vaca.

GRUPO CONTROL:

El grupo control siguió sus revisiones anuales, de rutina, donde se realizaban pruebas cutáneas en prick para leche y proteínas de la leche de vaca, determinación de IgE total y específica a leche y proteínas de leche de vaca, determinación de IgG₄ específica y provocación oral doble ciego controlada con placebo con leche si no existía contraindicación para esta.

El tamaño de la prueba cutánea (prick test y prick-prick), IgE total y específica a leche y proteínas de leche de vaca al inicio del protocolo, la dosis que produjo el resultado positivo en la provocación y el tipo de manifestaciones clínicas que los pacientes presentaban en la provocación, se estudiaron como factores predictores de éxito o fracaso de la desensibilización.

Se registraron los cambios en tamaño de prueba cutánea y la evolución de IgE total y específica e IgG₄ específica tras la inducción de tolerancia y a lo largo del seguimiento. Tras un período de seguimiento de uno y dos años, se compararon los resultados respecto a tolerancia y la evolución de los cambios inmunológicos entre grupo activo y grupo control para valorar la eficacia del tratamiento.

5.6.1 Historia clínica;

Se registraron en el cuaderno de recogida de datos, siempre por el mismo investigador, rellenando las hojas de Historia clínica (anexo 4) que se habían desarrollado para este fin:

- Datos de filiación del paciente: nombre, nº de historia clínica, nº de identificación, fecha de nacimiento, fecha de inclusión en el estudio fecha de firma del consentimiento informado.
- Características del paciente: edad, sexo, peso, talla.
- Historia de la reacción: dieta materna durante el embarazo exenta de PLV, Biberón en al maternidad, tipo de lactancia hasta el momento de la reacción (materna exclusiva, mixta, artificial exclusiva), edad de la primera reacción, intervalo dosis-reacción, tipo de reacción, medicación administrada para el tratamiento de la reacción, sustitutivo de la leche utilizado posteriormente.
- Reacciones posteriores al diagnóstico: accidentales, transgresiones, contactos indirectos (alimento implicado, tiempo hasta la reacción, tipo de reacción, medicación necesaria para el control de los síntomas y tiempo transcurrido entre el tratamiento y la mejoría de los síntomas).
- Antecedentes familiares: historia de enfermedades alérgicas en la familia (madre, padre, hermanos).
- Antecedentes personales: características de embarazo y parto, necesidad de incubadora y su causa, peso al nacimiento, diversificación de la alimentación, vacunaciones. Historia de patología respiratoria, cutánea, ORL, otros (digestivo, cardiológico). Ingresos e intervenciones quirúrgicas.
- Antecedentes alergológicos: Alergia a otros alimentos, pólenes, ácaros, epitelios, fármacos, látex o picaduras de insectos. Historia de rinitis, asma y dermatitis atópica. De todos ellos se registró edad del diagnóstico, persistencia en el momento actual y tratamiento.

5.6.2 Pruebas cutáneas:

Previo a su realización se comprobó que el área de la piel donde iban a realizarse no presentaba alteraciones y que el paciente no presentaba enfermedad alguna ni estaba utilizando medicación que pudiera interferir con los resultados de la prueba.

- Prick test: Se realizaron a todos los pacientes pruebas cutáneas en prick con extractos de la misma casa comercial, laboratorios Leti para Leche y Caseína, y Diater para Alfalactoalbúmina (ALA), Betalactoglobulina (BLG) y seroalbúmina bovina (BSA).

Las pruebas cutáneas se realizaron de acuerdo con los procedimientos estándar siguiendo las normas aceptadas internacionalmente. Se aplicó en la cara volar del antebrazo de una gota de extracto, debidamente identificado, que posteriormente se puncionó con una lanceta en dirección perpendicular a la piel secando el sobrenadante con papel secante sin friccionar. Se realizaron por duplicado en ambos antebrazos del paciente entre la muñeca y codo en dirección inversa en cada uno de ellos y fueron realizadas por personal de enfermería entrenado (siempre por las mismas, dos enfermeras) en la unidad de alergia a alimentos de nuestro servicio. Como control positivo se utilizó histamina a una concentración de 10mg/ml y como control negativo solución salina al 0.5%. La lectura se realizó a los 15 minutos. El tamaño de la prueba se valoró mediante el cálculo de la media entre el diámetro mayor y el diámetro ortogonal (diámetro a los 90° del punto medio del diámetro mayor). Como variable se recogió el tamaño de la prueba cutánea así calculado, expresado en mm.

- Prick-prick: Se realizó siguiendo la misma técnica que las anteriores con leche en fresco (leche Pascual® entera) a las diluciones 1/1, 1/10, 1/100 y 1/1000. Las diluciones fueron preparadas 10 minutos antes de su uso, siempre por la misma persona utilizando para ello 5 tubos secos que se marcaban con la concentración correspondiente. En el tubo correspondiente a la dilución 1/1 se introducía 1 ml de leche no diluida. Para la preparación de las diluciones siguientes, se introducían 0,9 cc de agua en cada uno de los tubos y 0,1 cc de la dilución previa que posteriormente se mezclaba mediante balanceo para su homogenización. Se recogió como variable estudio el tamaño de la prueba cutánea en mm calculado de igual forma que el de el prick test.

5.6.3 Determinación de IgE total y específica:

Para la determinación de IgE total y específica se utilizó el sistema InmunoCAP (Farmacia Diagnostic Uppsala Sweden), que da la medida en kU/l (utilizado para la práctica clínica habitual en nuestro servicio).

Se trata de un fluoroezimoimmunoensayo clásico de tipo sándwich con el alérgeno fijado a la fase sólida y la antiIgE marcada con enzima betagalactosidasa, liberando el producto fluorescente 4-metil umbeliferona.

Se basa en el principio de RAST (radioalergoabsorbencia) pero utiliza como carrier el immunoCAP, un soporte de celulosa, al que tras la activación con bromuro de cianógeno, se une covalentemente el alérgeno de interés, lo que presenta dos ventajas sobre el RAST como son que el derivado de celulosa une de 2-3 veces más proteína que los discos de RAST y que disminuye el tiempo de equilibrio porque la distancia de difusión es más corta.

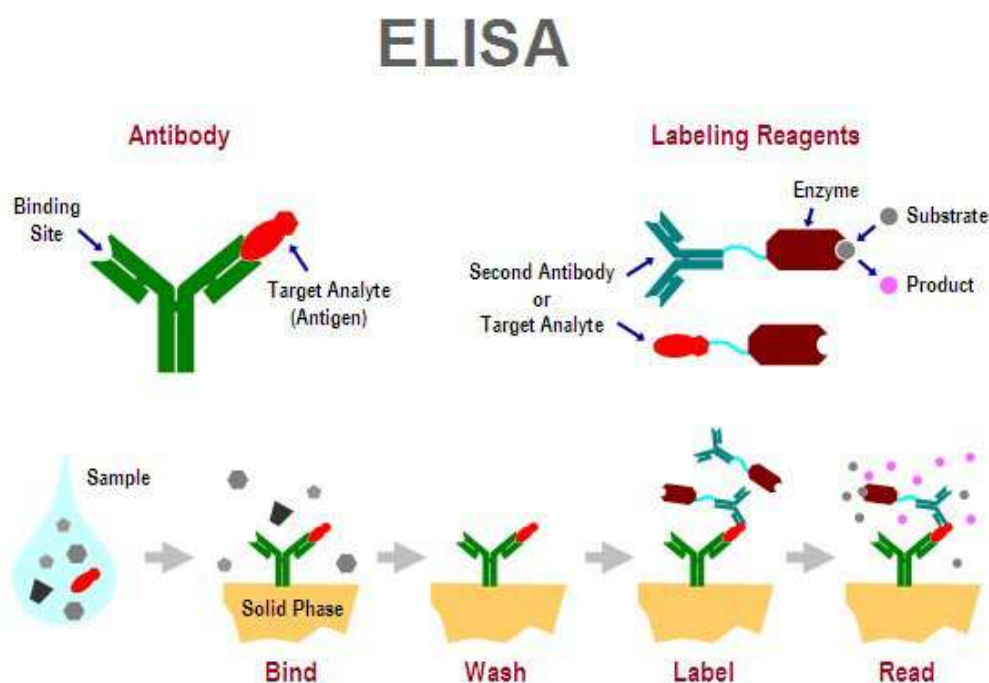
El alérgeno se une covalentemente a la fase sólida, tras la activación de esta con bromuro de cianógeno. Se incuba la fase sólida con el suero problema, la IgE reaccionará con el alérgeno (se formará el complejo antígeno anticuerpo) y se lava para eliminar la IgE no unida. Posteriormente se añade el anticuerpo anti-IgE (anticuerpo monoclonal de ratón) marcado con betagalactosidasa, que se incuba en la solución de desarrollo. La antiIgE se unirá al complejo alérgeno-IgE y se formará un inmunocomplejo (alérgeno-IgE-anti-IgE marcada). Se lava para eliminar la anti-IgE no unida.

Se añade una solución de desarrollo (4-metil-umbeliferil beta-D galactosidasa) que forma un compuesto coloreado y finalmente la reacción fluorescente es interrumpida con una solución de stop (carbonato cálcico). La fluorescencia es medida por fluorímetro.

Para calcular los resultados se construye una curva de referencia en un papel semilogarítmico colocando la media de fluorescencia de cada estándar frente a la concentración de IgE. Posteriormente la medida de fluorescencia de cada suero problema se lleva a la curva estándar y se lee la concentración de IgE que le corresponde.

Los valores se expresan en kU/l, con un rango de medida que va de 0,35 a 100 kU/l.

Los valores obtenidos pueden expresarse además en clases, cada una de las cuáles contienen un rango de medición, clase 0 (< 0,35 kU/l), clase 1 (0,35-0,69 kU/l), clase 2 (0,70-3,49 kU/l), clase 3 (3,5-17,49 kU/l), clase 4 (17,5-49,9 kU/l), clase 5 (50-99,9 kU/l), clase 6 (\geq 100 kU/l).

Esquema II: Esquema de la técnica de Elisa.

Fuente: Tratado de farmacología médica. Facultad de medicina. UNMSM

5.6.4 Determinación de IgG₄ específica:

Para la determinación de IgG₄ específica a leche Caseína ALA y BLG, se utilizó el sistema InmunoCAP 100 (farmacia Diagnostic Uppsala Sweden).

El principio utilizado para la detección de IgG es el mismo que para la detección de IgE. En este caso la enzima se conjuga con una antilgG de la clase o subclases que se quiera detectar.

La medida de la IgG₄ es también una medida semicuantitativa que se expresa en mgA/l con un rango entre 0 a 30 mgA/l.

5.6.5 Provocación oral doble ciego controlada con placebo:

Se realizó la PODCCP a los pacientes incluidos en nuestro estudio que cumplían todos los criterios de inclusión y las condiciones para realizar la PODCCP y que no cumplieran ningún criterio de exclusión.

5.6.5.1 Criterios de inclusión para realizar la PODCCP:

Pacientes incluidos en nuestro estudio, diagnosticados de alergia a proteínas de leche de vaca en la infancia, que cumplan todos los siguientes criterios:

1. Mayores de 4 años, que no hubieran alcanzado la tolerancia de forma espontánea a esa edad y que presentaran en el momento de la inclusión pruebas cutáneas en prick positivas para Leche de vaca (comercial y Prick by prick) y/o cualquiera de las proteínas de la leche e IgE específica a Leche de vaca y/o cualquiera de las proteínas de la leche mayor de 0,35kU/l.
2. Pacientes incluidos en nuestro estudio que cumplieran todos los requisitos del criterio 1 y además hayan realizado una dieta exenta de proteínas de leche de vaca y derivados sin haber presentado reacciones debidas a este alimento en los dos últimos meses.

5.6.5.2 Criterios de exclusión:

1. Pacientes incluidos en nuestro estudio que a pesar de cumplir los criterios de inclusión, hayan presentado en los 2 últimos meses reacción tras contacto con leche y/o derivados.

En estos pacientes se reestableció la dieta de exclusión de leche y se incluyeron tras dos meses sin reacciones producidas por el alimento.

5.6.5.3 Condiciones para realizar la PODCCP.

Para la realización de la PODCCP, se siguieron las normas establecidas por el Comité de reacciones alérgicas a alimentos de la SEAIC.

- Paciente asintomático.

-Buen control de las lesiones de DA si las tuviera, asma bien controlado (FEV1 >80% o peak flow dentro de valores normales para el paciente) con la medicación habitual. Con suspensión de los antihistamínicos si los utilizara, al menos 7 días antes de la provocación.

- Ausencia de vacunación en los 7 días previos.
- Ausencia de infecciones u otras enfermedades intercurrentes, activas en el momento de la provocación ni en los 7 días previos.
- Ausencia de tratamiento sistémico en los últimos 7 días.

- Ayuno previo de 4 horas.
- La PODCCP se realizará en el hospital, bajo supervisión médica y estarán al cargo, personal de enfermería entrenado, así como los medios necesarios para controlar una reacción alérgica en caso de que esta se produjera.
- No realizará ejercicio en las horas posteriores a la provocación.

Previo a la realización de la provocación para valorar si los pacientes cumplían todos los criterios de inclusión se realizaba un cuestionario autoadministrado a los padres donde se recogía la información sobre estos datos (anexo 6).

5.6.5.4 Metodología de la PODCCP

La PODCCP se llevó a cabo en dos días diferentes separados por una semana, administrándose un día leche de vaca entera, utilizado como activo y otro día la leche habitualmente tolerada por el paciente, utilizada como placebo. Ambos se enmascararon de la misma forma, siguiendo la receta previamente establecida (anexo 7) de manera que sus características organolépticas fueran similares.

La asignación de activo/placebo el primer o segundo día se hizo mediante una lista de randomización previamente establecida, en la que se aleatorizaba a los pacientes asignándosele un número consecutivo según el orden de entrada en el estudio.

Ambos se administraron siguiendo la misma pauta de tiempo/dosis.

La provocación se llevó a cabo en nuestras consultas a lo largo de la mañana administrando 6 dosis (tabla V) con intervalos de 30 minutos entre cada una de ellas.

Tabla V: Dosis en ml y mg de proteína para la PODCCP

Dosis nº	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª
Dosis (ml)	0,1	0'5	2	20	60	162,5
Proteína (mg)	3	15	60	600	1800	4875

Previo a la administración de cada dosis el médico evaluador registraba TA, FC, registro del PEF, resultado en la exploración física mediante auscultación pulmonar y exploración de piel y mucosas.

Si el paciente cumplía alguno de los criterios de positividad de la PODCCP esta se interrumpía y se establecía el tratamiento necesario para la completa recuperación del paciente.

5.6.5.5 Criterios de positividad de la PODCCP.

Se consideró positiva la PODCCP si aparecía al menos uno de los siguientes síntomas:

1-Síntomas objetivos:

- Urticaria y/o Angioedema.
- Síntomas bronquiales (tos, sibilancias, broncoespasmo) acompañado del descenso en el registro de pico flujo.
- Reactivación de las lesiones de DA.
- Síntomas gastrointestinales (Vómitos, diarrea con dolor abdominal asociado).
- Síncope (caída de la TA).

2- Síntomas subjetivos que persistieran más de 45 minutos:

- Dolor abdominal, no acompañado de otros síntomas gastrointestinales.
- Prurito oral no acompañado de enantema o angioedema.
- Disnea sin disminución del pico flujo con auscultación pulmonar normal.

5.6.5.6 Tratamiento de las reacciones en la PODCCP

- Síntomas cutáneos exclusivos y SAO se trataron con antihistamínicos a dosis adecuada según edad y peso del paciente.
- Síntomas respiratorios y gastrointestinales (objetivos), se trataron con antihistamínico más corticoide y/o beta agonistas a dosis adecuadas para peso y edad del paciente.
- Si aparecía afectación de dos o más órganos se administraba ADRENALINA i.m a dosis adecuadas para peso y edad del paciente hasta control de la reacción.

Si los pacientes precisaban otros tratamientos para control de los síntomas, (expansores del plasma, ventilación mecánica, dopamina...) eran excluidos del estudio y reevaluados.

5.6.6 INDUCCIÓN DE TOLERANCIA:

El protocolo de inducción de tolerancia se diseñó para llevarlo a cabo en 4 semanas, divididas en dos fases: Primera fase (primera semana) y Segunda fase (semanas 2 a 4). Se inició la inducción de tolerancia un mes después de realizar la PODCCP.

5.6.6.1 Primera fase del protocolo de inducción de tolerancia:

Durante la primera fase (primera semana), el paciente acudía a nuestra consulta diariamente (de lunes a jueves en horario de 8,30 a 14,30), donde se administraban, siempre bajo supervisión médica, 4-5 dosis diarias de leche con intervalos de 30 minutos entre cada una de ellas.

La administración de las dosis se llevó a cabo siguiendo el esquema de la tabla VI.

Se inició el protocolo en PRIMER DIA (dosis inicial 0,025 ml de leche), en aquellos pacientes que presentaron resultado positivo en la PODCCP con la dosis de 0,1ml.

En el resto de los pacientes, se inició el protocolo en SEGUNDO DIA (dosis inicial 0,25 ml de leche).

-Si aparecía reacción alérgica durante la administración de alguna de las dosis, se paraba la administración ese día y se administraba la medicación necesaria para el control de los síntomas.

Para considerar una reacción positiva, se utilizaron los mismos parámetros utilizados para valorar la provocación oral como positiva.

Para tratamiento de las reacciones, se siguió el mismo esquema que el utilizado para tratamiento de las reacciones en la PODCCP.

-Si el paciente presentaba reacción con una dosis, tras el control de los síntomas, se reanudaba el protocolo, a las 24 horas, comenzando por dos dosis anteriores a la que produjo la reacción.

-Si presentaban reacciones en dos ocasiones con la misma dosis se establecía premedicación (ver apartado premedicación). Si a pesar de la premedicación volvían a presentar reacción con la misma dosis, se realizaba el mantenimiento con la última dosis tolerada por el paciente.

-Si la reacción se producía con dosis inferiores a 0.05 ml, se evaluaba la posibilidad de empezar la desensibilización con dosis inferiores (siguiendo las mismas proporciones).

Tras la primera semana de tratamiento, los días en los que el paciente no acudía al hospital, viernes, sábado y domingo, debía recibir en el domicilio la última dosis administrada en el hospital, para mantener la tolerancia a esta.

Tabla VI: Esquema de administración de dosis en la primera fase del protocolo.

PRIMERA FASE	Dosis en ml	gr de proteína
PRIMER DIA	0,025	0,000875
	0,375	0,0013125
	0,05	0,0017
	0,1	0,0035
SEGUNDO DIA	0,25	0,00875
	0,375	0,013125
	0,5	0,0175
	0,75	0,02625
	1	0,035
TERCER DIA	1,5	0,0525
	2	0,07
	3	0,105
	4	0,14
	6	0,21
CUARTO DIA	8	0,28
	12	0,42
	16	0,56
	24	0,84

5.6.6.2 Segunda fase del protocolo de inducción de tolerancia:

Durante la segunda fase (semanas dos a cuatro), el paciente acudía a nuestra consulta en horario de 8.30 a 14.30 dos veces a la semana (lunes y Jueves), administrándose cada uno de los días una única dosis siguiendo el esquema de la tabla VII.

Tabla VII: Esquema de administración de dosis en la segunda fase del protocolo.

SEGUNDA FASE	Dosis en ml	gr de proteína
QUINTO DIA	32	1,12
SEXTO DIA	48	1,68
SEPTIMO DIA	64	2,24

OCTAVO DÍA	96	3,36
NOVENO DÍA	128	4,48
DÉCIMO DÍA	164	5,74
UNDÉCIMO DÍA	200	7

Si presentaba reacción en el hospital con la nueva dosis administrada se establecía tratamiento y a las 24 horas se volvía a la última dosis tolerada, (comprobando la tolerancia de nuevo en nuestro servicio). Tras 24 horas se reanudaba el incremento de dosis aumentando la mitad de la dosis que en el día anterior, como se explica en el ejemplo 1.

-Ejemplo 1: Paciente que en casa toleraba 48ml y acude al hospital para incrementar la dosis a 64 ml ($48 + 16 = 64$; el incremento de dosis en este día es de 16 ml). Presenta reacción tras administración de 64 ml. Tras la reacción, a las 24 h se comprobará de nuevo tolerancia a 48ml (dosis tolerada previamente) y al día siguiente se aumentará la dosis a 56 ml ($48+8$; el incremento de dosis de 8 ml, la mitad que en el día previo), si es tolerada, lo mantendrá en domicilio 2-3 días y posteriormente se administrará en el hospital una dosis única de 64 ml ($56+8$). Una vez alcanzada la tolerancia a los 64ml, se continuará el protocolo según está establecido, dejando la dosis de 64 ml durante 2-3 días en domicilio, con administración posterior de 96cc en el hospital en la siguiente visita.

Durante los días que el paciente no acudía a nuestro servicio debía recibir en el domicilio la última dosis tolerada en el hospital, para mantener la tolerancia a esta.

La valoración de reacción positiva y la administración de tratamiento en esta fase se hizo igual que en la primera fase.

Aunque a priori era poco probable que los pacientes presentaran reacciones con las dosis administradas en el domicilio (ya que se había comprobado previamente la tolerancia estas en el hospital), los pacientes disponían de medicación en domicilio y normas por escrito donde se indicaba cómo actuar en caso de que se produjera una reacción. (Anexo 8)

En ambas fases, si se producían reacciones con las dosis administradas en el domicilio, se interrumpía la administración y se ajustaba la nueva dosis de inicio en nuestra consulta.

5.6.6.3 Fase de mantenimiento:

Tras alcanzar la tolerancia en nuestro servicio a 200 ml de leche en dosis única (o a la máxima dosis tolerada por el paciente), para mantener la tolerancia los pacientes debían tomar a diario en el domicilio 200ml de leche o la dosis correspondiente a la máxima dosis tolerada por el paciente.

En aquellos pacientes que no precisaron premedicación para alcanzar tolerancia a 200 ml, se abrió la dieta por completo desde el día que alcanzaron la tolerancia a 200 ml.

En los pacientes que precisaron premedicación, hasta la retirada de ésta se permitió introducir trazas y alimentos que contenían leche en su composición. Es decir dieta libre excepto productos lácteos como tales (yogures...batidos...). En estos pacientes tras la retirada de la premedicación se estableció dieta libre.

Si durante la fase de mantenimiento los pacientes presentaban reacciones con las dosis administradas en el domicilio, se ponían en contacto con nuestro servicio dónde tras valoración de la gravedad de la reacción, posibles cofactores asociados, necesidad de tratamiento para el control de los síntomas y respuesta a éste, se valoraba la necesidad de disminuir la dosis, suspender el tratamiento o continuar con la administración de 200 ml.

5.6.6.4 Premedicación

Si los pacientes presentaban reacciones durante el incremento de dosis dos veces con la misma dosis o con dosis previamente toleradas se establecía premedicación.

Inicialmente se premedicaba con antihistamínico a dosis terapéuticas (Cetirizina 0,25 mg/kg) que una vez iniciada se mantenía, administrada en dosis única de forma diaria hasta alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche.

Si la misma situación se volvía a repetir, es decir si a pesar de la premedicación con antihistamínicos el paciente presentaba reacción de nuevo dos veces con la misma dosis, o con dosis previamente toleradas, se administraba tratamiento con Corticoide oral (betametasona a dosis adecuadas por peso) para el incremento de la dosis, administrándose, el día anterior de la subida, el día del incremento y el posterior.

Para la retirada del antihistamínico, se evaluó a los pacientes mensualmente tras alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche. Se retiró el antihistamínico si el paciente no había presentado ninguna reacción durante el mes previo a la visita con las dosis recibidas en el domicilio.

5.6.7 Seguimiento:**GRUPO ACTIVO:**

En los pacientes que precisaron premedicación para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche hasta la retirada de la premedicación, se realizaron controles mediante visitas mensuales donde se recogían datos sobre la tolerancia al alimento, presencia de reacciones en el domicilio y necesidad de tratamiento de las reacciones en caso de haber presentado alguna. Si el paciente no había presentado reacción en el último mes se retiraba la premedicación, suspendiéndose la administración ese día.

En el caso de que los pacientes hubieran presentado alguna reacción durante la fase de mantenimiento, se mantenía la premedicación y se realizaba una nueva evaluación pasado un mes y así sucesivamente hasta la retirada de esta.

De forma independiente de la administración o no de premedicación se realizó seguimiento semestral en todos los pacientes (que podían acudir en cualquier momento a nuestra consulta durante este período en caso de precisarlo).

En las visitas de revisión se confirmaba la persistencia de tolerancia a leche de vaca mediante historia clínica (tolerancia a leche de vaca en dieta libre) o PODCCP si el paciente no realizaba dieta libre, y se realizaba de nuevo prick test para leche y proteínas de leche de vaca así como prick-prick con leche, determinación de IgE total y específica determinación de IgG₄ a leche y proteínas de leche de vaca.

GRUPO CONTROL:

El grupo control siguió sus revisiones anuales, de rutina, donde se realizaban pruebas cutáneas en prick para leche y proteínas de la leche de vaca, determinación de IgE total y específica a leche y proteínas de leche de vaca, determinación de IgG₄ específica y provocación oral doble ciego controlada con placebo con leche si no existía contraindicación para esta.

La indicación o contraindicación para la PODCCP y la valoración de la respuesta fueron las mismas que para la PODCCP al inicio del estudio.

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

5.7.1 SELECCIÓN DE COHORTE DE EXPUESTOS Y NO EXPUESTOS:

Los pacientes se asignaron para su posterior análisis en dos grupos diferentes según aceptaran llevar a cabo o no la desensibilización.

GRUPO ACTIVO: Pacientes con alergia persistente a proteínas de leche de vaca es decir que no han alcanzado la tolerancia de forma espontánea a los 4 años, en los que se llevó a cabo la desensibilización.

GRUPO CONTROL: Pacientes con alergia persistente a proteínas de leche de vaca es decir que no han alcanzado la tolerancia de forma espontánea a los 4 años, en los que se no se llevó a cabo la desensibilización y en los que la enfermedad siguió su evolución natural.

5.7.2 DEFINICIÓN DE LA VARIABLE RESULTADO:

1- **ÉXITO DE LA DESENSIBILIZACIÓN:** Pacientes que tras la desensibilización alcanzan la tolerancia a 200 ml de leche.

1.1: **DESENSIBILIZACIÓN DE BAJO RIESGO:** Pacientes que tras la desensibilización alcanzan la tolerancia a 200 ml de leche que no presentan un número elevado de reacciones durante el proceso, y no presentaron duración prolongada del tratamiento y no precisaron premedicación para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche.

1.2 : **DESENSIBILIZACIÓN DE ALTO RIESGO:** Pacientes que a pesar de alcanzar la tolerancia a 200ml de leche tras la desensibilización, presentaron un elevado número de reacciones durante el proceso y/o una duración prolongada del tratamiento y/o que precisaron premedicación para alcanzara la tolerancia a 200 ml.

Se consideró como “número elevado de reacciones”, presentar un número de reacciones superior a la mediana de reacciones de los pacientes en el grupo activo y “duración prolongada” como la duración mayor a la mediana de la duración del grupo activo.

2- **FRACASO DE LA DESENSIBILIZACIÓN:**

Pacientes que a pesar de la desensibilización no alcanzan la tolerancia a 200 ml de leche.

5.7.3 Estadística descriptiva:

Realizamos en primer lugar un análisis descriptivo de las características de los pacientes en ambos grupos (activo y control) en el que las variables cualitativas (sexo, antecedentes personales y familiares, dosis que produjo la reacción en la provocación y síntomas que aparecieron como manifestación de resultado positivo de la provocación) se representaron mediante su distribución de frecuencias y su IC (95%) y las variables cuantitativas (edad, tamaño de la prueba cutánea al inicio, IgE total, IgE e IgG₄ específicas a leche y proteínas de la leche al inicio) se resumen en su media y su desviación estándar (DE) y, las variables que no siguen una distribución normal se expresan con mediana y rango intercuartílico (RIC = P₂₅ - P₇₅). El estudio de la normalidad se realizó mediante la inspección gráfica del histograma y diagrama de cajas de cada una de las variables continuas.

5.7.4 Estadística analítica:

Comparación de las características basales de los sujetos entre ambos grupos de estudio

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene si las variables siguieran una distribución normal. Para las variables que se describen con mediana y RIQ se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Análisis de la eficacia de la desensibilización

Para evaluar la eficacia de la inducción de tolerancia, comparamos en primer lugar la frecuencia de aparición de tolerancia a proteínas de leche de vaca en ambos grupos al año y a los dos años de seguimiento. Al tratarse de una variable cualitativa dicotómica esto se realizó mediante su distribución de frecuencias y se compararon mediante la χ^2 , o con el test exacto de Fisher.

Análisis de los valores de prick test, IgE específica, dosis y síntomas en la PODCCP al inicio del estudio como factores predictores del resultado de la desensibilización.

Se estudio la relación entre las variables independientes cuantitativas con las variables de resultado cuantitativas mediante el cálculo del coeficiente de correlación lineal de Pearson en caso de que ambas variables siguieran una

distribución normal, o mediante en cálculo del coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman si no se cumplieran la condición anterior. Estos coeficientes presentan la propiedad de estar comprendido entre +1 (asociación lineal perfecta positiva) y -1 (asociación lineal perfecta negativa). Un valor nulo no indica ausencia de relación, sino ausencia de asociación lineal entre las variables. La relación entre las variables independientes cuantitativas y las variables de resultados cualitativas dicotómicas se llevó a cabo mediante una comparación de medias mediante la prueba T de Student para grupos independientes, o el test no paramétrico U de Mann Whitney si procede.

Para aquellas variables cuantitativas que presentaron una relación significativa con las variables de resultado cualitativas dicotómicas se calcularon las curvas ROC ("Receiver Operating Characteristic") con el objetivo de identificar el mejor punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad. El área bajo la curva ROC (se simboliza como AUC "Area Under Curve") es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica que una prueba diagnóstica perfecta, mientras que una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Se presenta el AUC(Área bajo la curva) junto a su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística. Se calculó la sensibilidad y especificidad para aquellos puntos de corte que maximizaron los valores de sensibilidad y especificidad en función de las coordenadas de la curva ROC. Para cada nueva variable creada se calcularon los riesgos relativos (RR) junto a sus intervalos de confianza al 95% en función de los puntos de corte seleccionados. Se evaluó la capacidad predictiva de los niveles de IgE específica de las proteínas de la leche de vaca mediante la comparación de las AUC.

Evolución de las pruebas en prick, IgE específica e IgG₄ tras la desensibilización.

Se estudió la evolución dentro de cada grupo de estudio de los niveles de prick, IgE específica e IgG₄ entre el momento basal, al finalizar la desensibilización, y a los 6, 12 y 24 meses.

La evolución global entre los diferentes momentos temporales se estudió mediante el cálculo del test estadístico no paramétrico de Friedmann para datos apareados. Se comparó la evolución entre el momento basal y cada uno de los tiempos de seguimiento mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon para datos apareados. Estas pruebas se utilizaron para estudiar las diferencias intra-grupo.

Se estudiaron los cambios inter-grupo mediante el cálculo de la diferencia absoluta entre el momento basal y cada uno de los tiempos de estudio. Esta variable diferencia se comparó entre los dos grupos de estudio mediante el test no paramétrico de la mediana. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0 y STATA 9.0.

5.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

La principal limitación de este estudio es que los pacientes con alergia persistente son incluidos en el estudio en diferentes momentos de la evolución natural de su enfermedad, esto es debido a que el tiempo ventana desde el inicio de la enfermedad hasta que esta se considera persistente es de 4 años y la duración de este estudio es inferior. El planteamiento ideal de este estudio sería un estudio prospectivo de pacientes desde el diagnóstico inicial con un seguimiento mínimo de 4 años en todos los pacientes desde el momento del diagnóstico, momento en el que se establecería el diagnóstico de alergia persistente, en aquellos pacientes en los que permaneciera la reactividad clínica. Realizar el estudio en esas condiciones ideales llevaría un importante incremento en los recursos necesarios y retrasaría la obtención de los posibles resultados.

No obstante considerando que al inicio del estudio sólo se incluirán pacientes alérgicos a leche de vaca comprobada mediante provocación oral PODCCP (Gold-standard) con el mismo protocolo en todos, consideramos que los resultados obtenidos pueden ser muy representativos de la población que queremos estudiar.

Otra limitación podría ser el tamaño muestral, pero dado que se ha diseñado para las condiciones más desfavorables, que probablemente no sean las reales, creemos queda justificada la realización del estudio con la muestra que podemos obtener.

Este estudio permitiría la generación de hipótesis que podrían ser confirmadas en estudios prospectivos posteriores.

CAPÍTULO 6 : RESULTADOS.

CAPÍTULO 6: RESULTADOS

6.1 PACIENTES:

Se incluyeron en el estudio 47 pacientes diagnosticados de APLV mayores de 4 años vistos en consulta de revisión en nuestro servicio de alergia durante los años 2006-2008.

Doce pacientes fueron excluidos. Nueve porque presentaron resultado negativo en la PODCCP y tres porque cumplían otros criterios de exclusión.

De los tres pacientes excluidos por otros criterios de exclusión dos de ellos presentaban resultado negativo en la determinación de IgE específica a leche y proteínas de la leche de vaca y el tercero asociaba IPLV.

Treinta y cinco aceptaron participar en el protocolo y entre ellos 25 aceptaron llevar a cabo el tratamiento y formaron el GRUPO ACTIVO.

Los diez pacientes que rechazaron llevar a cabo el tratamiento participaron en el estudio como GRUPO CONTROL. Datos representados en el esquema III.

Esquema III. Pacientes incluidos en el estudio.



El grupo activo lo componían: 13 niños y 12 niñas, con una mediana de edad de 5,1 años (RIQ: 4.06-6.9).

En el grupo control de los 10 pacientes 5 fueron niños y 5 niñas, con una mediana de edad de 4,5 años (RIQ 4,02-6,1).

Las características de los pacientes al inicio del estudio en ambos grupos respecto al tamaño de la prueba cutánea (prick test) a leche y proteínas de la leche, Caseína, ALA y BLG, IgE total y específica a leche, Caseína, ALA y BLG e IgG₄ para leche Caseína, ALA y BLG fueron las que se muestran en la tabla VIII.

Tabla VIII : Características de los pacientes al inicio del estudio I

	Grupo activo	Grupo control	p
Sexo			1
Hombre	13 (52%)	5 (50%)	
Mujer	12 (48%)	5 (50%)	
Edad	5.1 (4.06-6.9)	4.54 (4.02-6.11)	0.41
Prick test (mm)			
Leche	6 (5-9)	5 (1.5-6.7)	0,15
Caseína	5(5-8.5)	4 (0-7)	0.92
ALA	7(5-10)	6 (4,5-6,75)	3,47
BLG	7,5(6-9,5)	7 (2,5-8,5)	0,92
Prick-prick (mm)			
1/1	9 (7-10,5)	N/A	
1/10	7 (6-9)	N/A	
1/100	5 (3-6,5)	N/A	
1/1000	4 (0,5-59)	N/A	
1/1000	0 (0-4,759)	N/A	
IgE total (kU/l)	184 (70.2- 410.5)	154 (108-391)	0.41
IgE específica			
Leche	9.3 (4.02-39.75)	15.4 (3.73-47.9)	0,01
Caseína	7.44(1.59-52.5)	6.06 (1.46-51.8)	0,11
ALA	3,01 (0,88-10,19)	3,33 (1,78-9,60)	0,01
BLG	1,53 (0,42-6,33)	1,30 (0,48-6,47)	0,41
IgG ₄ específica mgA/l.			
Leche	18,7 (15,15-22,2)	16,45 (13,7-19,8)	1,39
Caseína	2,1 (0,52-5,06)	2,7 (1,51- 5,88)	0,73
ALA	0,84 (0,23-2,62)	1,05 (0,52-2,54)	0,73
BLG	0,95 (0,09-1,83)	2,74 (1,51-5,88)	0.41

(N/A= no aplicable)

Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio entre ambos grupos entre la mediana de IgE específica a leche y ALA, observándose una mediana para ambas proteínas mayor en el grupo control. Sin embargo la mediana de la IgE a caseína (marcador de persistencia) fue mayor en el grupo activo, aunque sin alcanzar significación estadística.

Respecto a las otras variables recogidas: antecedentes familiares de atopía, antecedentes personales de broncoespasmo en la infancia, Dermatitis atópica y otras alergias los resultados se ven en la tabla IX.

Tabla IX: Características de los pacientes al inicio del estudio II

	Grupo activo	Grupo control	P
Antecedentes familiares de atópica	48%	44,4%	1
Antecedentes personales de			
Dermatitis atópica	52%	44%	1
Broncoespasmo en la infancia	80%	55,6%	0,2
Otras alergias	64%	44,4%	0,43

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a los antecedentes familiares de atopía ni antecedentes personales de dermatitis atópica, broncoespasmo asociado a los CVA en la infancia, ni otras alergias asociadas.

6.2 RESULTADOS EN LA PODCCP

Se realizó PODCCP en todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión al inicio del estudio, 44 pacientes.

Ningún paciente presentaba contraindicación para la realización de PODCCP al inicio del estudio y todos cumplieron los requisitos necesarios para realizar la PODCCP.

Nueve de ellos presentaron resultado negativo en la PODCCP y fueron excluidos. Los 35 que presentaron resultado positivo fueron incluidos en el estudio, 25 como grupo activo y 10 como grupo control.

6.2.1 Síntomas en la PODCCP.

Todos los pacientes presentaron resultado positivo en la PODCCP por síntomas objetivos.

En el grupo activo 16 pacientes (64%) presentaron síntomas digestivos en la PODCCP, 12 pacientes (48%) síntomas cutáneos, 8 pacientes (32%) broncoespasmo y 15 pacientes (60%) síntomas de rinoconjuntivitis. En el grupo control, el porcentaje de reacciones presentadas por los pacientes fue: 5 pacientes

(el 50%) presentaron síntomas digestivos, 7 pacientes (70%) síntomas cutáneos, 1 paciente (10%) broncoespasmo y tres pacientes (30%) síntomas de rinoconjuntivitis.

Datos representados en el gráfico I.

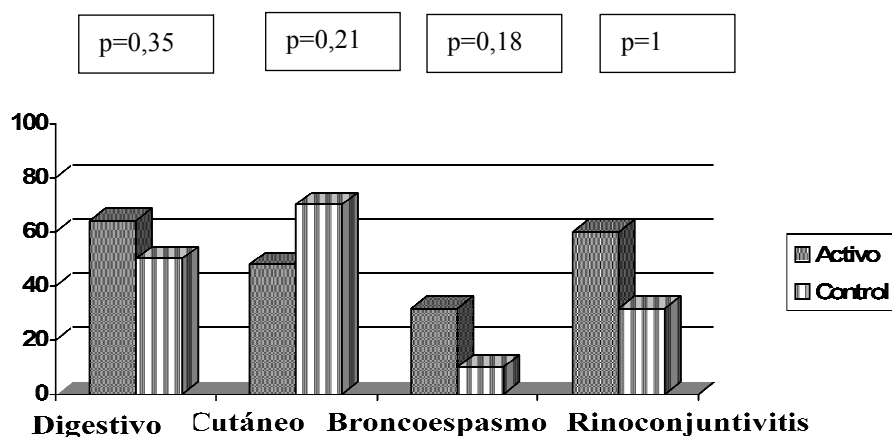


Gráfico I. Síntomas en la PODCCP, al inicio del estudio en ambos grupos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al inicio del estudio respecto a los síntomas en la provocación.

6.2.2 Dosis en PODCCP

La mediana de la dosis que produjo resultado positivo en la PODCCP al inicio del estudio fue de 60 ml (RIQ:2-111,25) en el grupo activo y 60 ml (RIQ: 2-60) en el grupo control (p=0,48).

Los grupos resultaron comparables al inicio del estudio respecto a la dosis que produjo un resultado positivo en la PODCCP. (gráfico II)

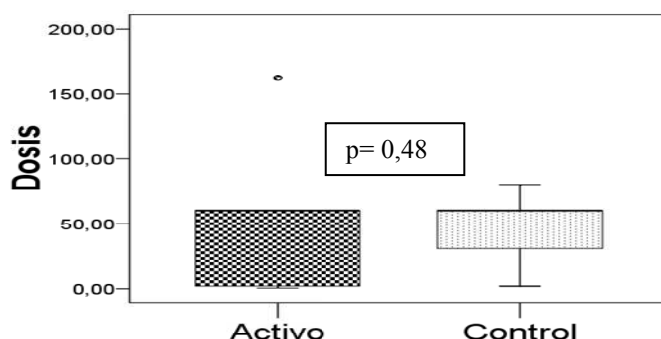


Gráfico II: Mediana de la dosis que produjo resultado positivo en la PODCCP en ambos grupos.

6.3 RESULTADOS EN LA DESENSIBILIZACIÓN

6.3.1 Duración de la desensibilización. :

La mediana de la duración del protocolo (tiempo que tardaron los pacientes en alcanzar la tolerancia a 200ml) fue de 8 semanas (RIQ:4-26). La duración para cada uno de los pacientes se expresa en el gráfico III.

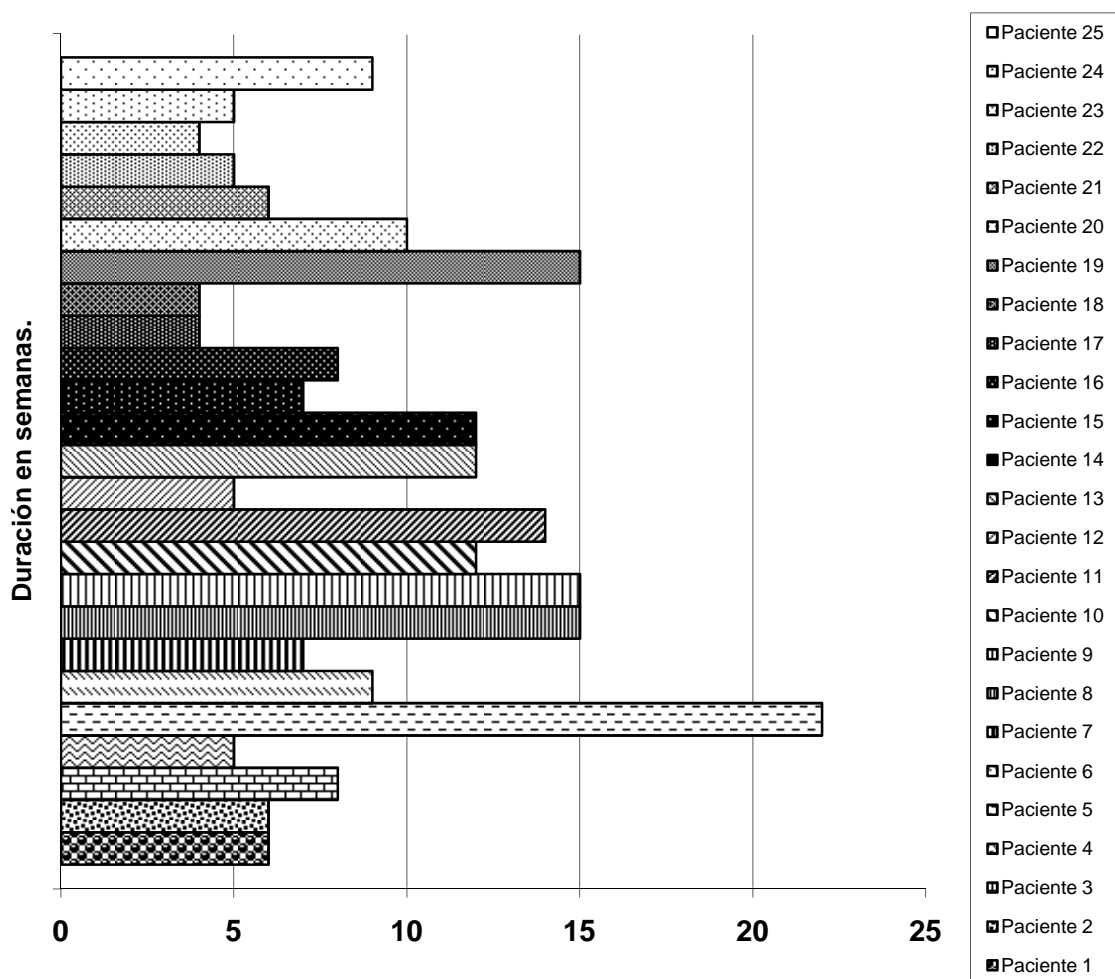


Gráfico III. Duración de la desensibilización en semanas para cada paciente.

La duración del tratamiento presentó una distribución muy irregular con un rango de 4 a 22 semanas.

6.3.2 Reacciones durante la desensibilización.

Durante el protocolo se administraron un total de 846 dosis, y aparecieron un total de 195 reacciones lo que supone reacción con el 23% de las dosis. La mediana del número de reacciones fue 7(RIQ: 1,2-12).

Las manifestaciones clínicas de las reacciones a lo largo del proceso de desensibilización fueron en orden de frecuencia rinoconjuntivitis el 13,8%, cutáneas 17,4%, digestivas 33,3% y broncoespasmo 48,7% (gráfico IV). Todas se controlaron mediante la administración de medicación en nuestro servicio, siguiendo el mismo esquema de tratamiento que en la PODCCP. Ningún paciente requirió ingreso para el control de los síntomas.

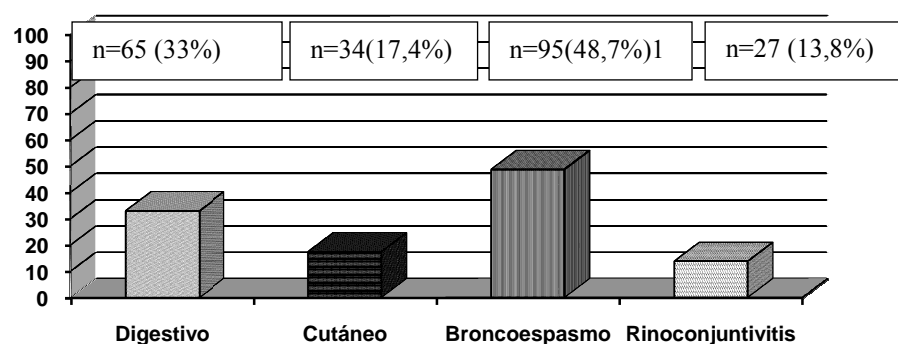


Gráfico IV. Manifestaciones clínicas durante la desensibilización.

Al analizar los datos individualmente, observamos que la presencia de reacciones presentó una distribución muy irregular en los pacientes con un rango que iba desde 0 a 23 reacciones. Datos reflejados en gráfico V.

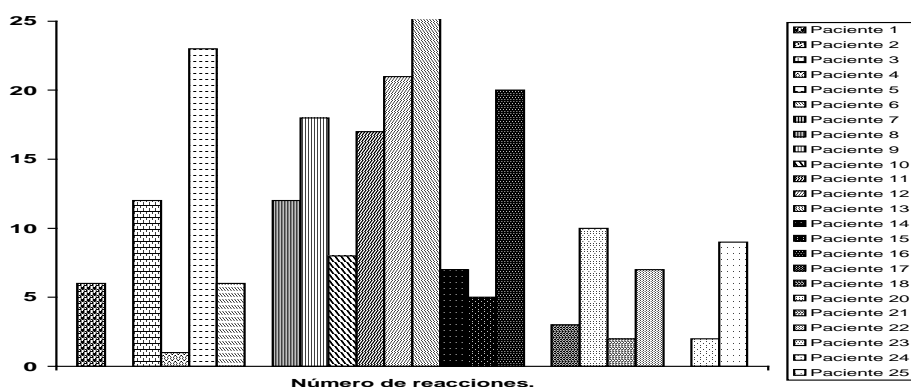


Gráfico V. Frecuencia de reacciones en cada paciente durante la desensibilización.

6.3.3 Premedicación durante desensibilización.

Diez pacientes (el 40%) no precisaron premedicación para alcanzar la tolerancia a 200 ml.

En 15 pacientes (60 %) fueron necesarios los antihistamínicos para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche y en cinco de los 15 que precisaron antihistamínicos (el 20% del total) fue necesaria la administración de corticoide además de antihistamínico para alcanzar la tolerancia a 200 ml.

6.3.4 Eficacia de la desensibilización.

Todos los pacientes incluidos en el grupo activo alcanzaron la tolerancia a la dosis máxima de 200 ml tras la desensibilización. No hubo fracasos en la desensibilización.

Ocho pacientes (32%) alcanzaron la tolerancia a 200 ml en un período de tiempo inferior o igual a 8 semanas (mediana de la duración del protocolo para el grupo activo), con un número de reacciones inferior o igual a 7 (mediana del número de reacciones del grupo activo) y no necesitaron premedicación para alcanzar la tolerancia a 200 ml (pacientes 1,2,4,7,12,17,18 y 23). Estos pacientes formaron el grupo de “ÉXITO DE LA DESENSIBILIZACIÓN, CON DESENSIBILIZACIÓN DE BAJO RIESGO”.

Diecisiete pacientes (68%) alcanzaron la tolerancia a 200 ml de leche tras el tratamiento, pero presentaron una duración del protocolo mayor a 8 semanas y/o un número de reacciones mayor a 7 y /o precisaron premedicación para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche. Es decir en el 68% de los pacientes la desensibilización se consideró DESENSIBILIZACIÓN DE ALTO RIESGO.

Los datos individuales de los pacientes respecto a la duración, número de reacciones y necesidad de premedicación se muestran en la tabla X.

Tabla X: Características de la desensibilización en cada paciente.

ID	Sexo	Edad	Duración (semanas)	Numero de reacciones.	Premedicación
1	F	6.8	6	6	No
2	M	4.5	6	0	No
3	F	9.6	8	12	No
4	M	6.9	5	1	No
7	F	5.1	7	0	No
12	F	5	4	0	No
14	M	8.3	12	7	No
17	M	4.2	4	0	No
18	F	4.11	4	3	No
23	F	6.02	4	0	No
6	M	5	9	6	AH
8	F	9.01	15	12	AH
10	M	7.05	12	8	AH
13	M	4.07	12	7	AH
15	F	4	7	5	AH
16	F	6.09	8	20	AH
20	M	13.08	10	10	AH
21	F	6	6	2	AH
22	M	4	5	7	AH
24	M	4	5	2	AH
5	M	8	22	23	AH+Be
9	M	5	15	18	AH+Be
11	F	6.08	14	17	AH+Be
19	M	4.03	15	20	AH+Be
25	F	4.05	9	9	AH+Be

Tabla X: ID : Número de paciente; Sexo: M: masculino , F: femenino
;Premedicación : AH: Cetirizina; Be : Betametasona

Caso 1: 5 de las reacciones consistieron en dolor abdominal auto limitado que no precisó tratamiento, por lo que no se disminuyó la dosis y se continuó la progresión normal de aumento de dosis.

Se interrumpió una semana por un proceso catarral.

Caso 2: Se interrumpió dos semanas por vacaciones.(no reacciones).

Caso 7: Interrumpido 2 semanas por CVA del paciente.

Caso 18: Las tres reacciones consistieron en SAO y dolor abdominal que no requirieron tratamiento , por lo que se continúa la escalada de dosis en la pauta programada.

6.4 Datos de seguimiento

6.4.1 Tolerancia al año de seguimiento.

Al año de seguimiento el 100% de los pacientes del grupo activo, continuaban tolerando 200ml de leche a diario, 20 pacientes sin premedicación en dieta libre y 5 de ellos premedicados con antihistamínico.

Dado que el 100 % de los pacientes del grupo activo tomaba 200 ml de leche al día no se realizó PODCCP a estos pacientes al año de seguimiento, asumiendo que mantenían la tolerancia.

En el grupo control, se realizó PODCCP a 9 de los 10 pacientes a los 12 meses de seguimiento.

En un paciente del grupo control (paciente 26) no se realizó PODCCP porque cumplía criterios de exclusión para la PODCCP. El paciente había presentado en el mes anterior urticaria generalizada tras tomar un vaso de su leche que había sido calentada en un cazo donde previamente se había calentado leche de vaca, y precisó tratamiento para el control de los síntomas. Presentaba en el momento de la revisión un CAP a leche 45,8 kU/l, Caseína 61,9 kU/l, ALA 3,95 kU/l y BLG 1,31 kU/l, además de un resultado positivo en prueba cutánea para Leche y todas la proteínas de la leche de vaca. Se consideró que no había alcanzado la tolerancia espontánea.

De los nueve pacientes provocados sólo dos presentaron resultado negativo en la provocación. Es decir únicamente 2 de los 10 pacientes en el grupo control habían alcanzado la tolerancia de forma espontánea.

Por lo tanto al año de seguimiento el 100 % de los pacientes en el grupo activo mantenía la tolerancia a 200ml de leche mientras que en el grupo control, sólo el 20% de los pacientes habían alcanzado la tolerancia de forma espontánea.

Las diferencias respecto a la tolerancia en ambos grupos resultaron estadísticamente significativas. Datos representados en el gráfico VI.

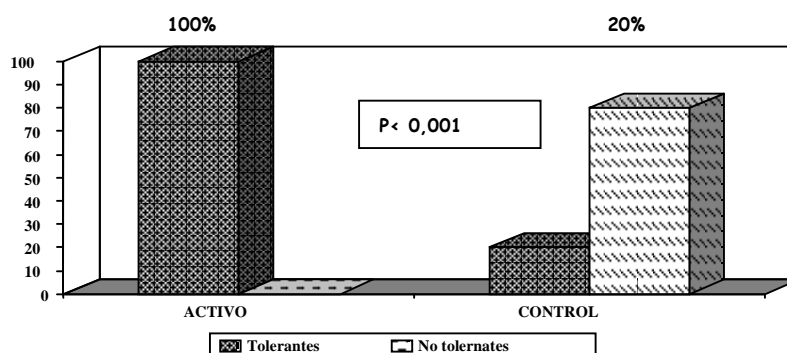


Gráfico VI. Tolerancia al año de seguimiento, grupo activo y control.

6.4.2 Tolerancia a los dos años de seguimiento.

A los dos años de seguimiento el 100% de los pacientes del grupo activo, toleraban 200ml de leche a diario y dieta libre, todos ellos sin premedicación por lo que no se realizó PODCCP a estos pacientes, asumiendo que mantenían la tolerancia.

En el grupo control, se realizó PODCCP a 5 de los 8 pacientes restantes.

En dos de ellos (pacientes 26 y 34) no se realizó provocación oral porque habían presentado reacciones en el domicilio en los dos meses previos por contactos accidentales, es decir cumplían criterios de exclusión para la PODCCP.

El paciente 26 había presentado 15 días antes de la revisión, tras tomar una galleta, que contenía trazas de leche, hiperemia conjuntival y prurito generalizado. Presentaba en el momento de la revisión un CAP a leche 70,6 kU/l, Caseína 86,8 kU/l, ALA 7,46 kU/l y BLG 2,69 kU/l, además de un resultado positivo en prueba cutánea para Leche y todas la proteínas de la leche de vaca.

El paciente 34, tras tomar un trago del vaso de leche de su hermana (leche de vaca) había presentado prurito orofaríngeo y vómito inmediato. Presentaba en el momento de la revisión un CAP a leche 23,4 kU/l, Caseína 15,4 kU/l, ALA 3,37 kU/l y BLG 0,85 kU/l, además de un resultado positivo en prueba cutánea para Leche y todas la proteínas de la leche de vaca.

El paciente número 28, no acudió a la revisión de los dos años, se consideró pérdida en el seguimiento.

A los dos años de seguimiento el 100 % de los pacientes en el grupo activo mantenía la tolerancia a 200ml de leche en dieta libre mientras que en el grupo control, sólo 2 pacientes más habían alcanzado la tolerancia de forma espontánea. Las diferencias respecto a la tolerancia en ambos grupos resultaron estadísticamente significativas (gráfico VII).

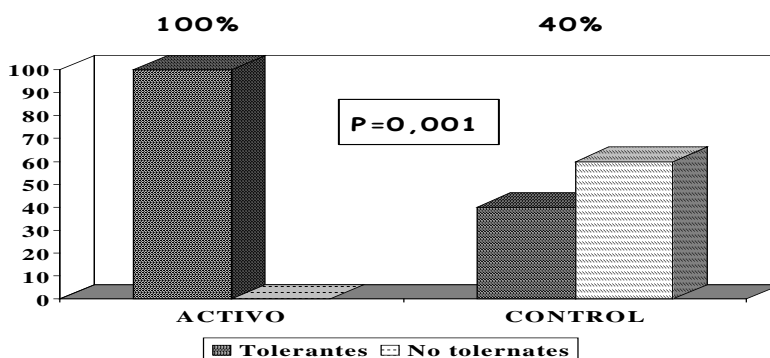


Gráfico VII. Tolerancia a los dos años de seguimiento, grupo activo y control.

6.5 RESULTADOS VALORES DE PRICK TEST E IGE ESPECÍFICA COMO FACTORES PREDICTORES DE TOLERANCIA.

6.5.1 Prick test

La mediana del tamaño de la prueba cutánea en prick al inicio del protocolo en los pacientes del grupo activo fue para leche 6 mm (RIQ: 5-9), caseína 5 mm (RIQ: 5-8,5), ALA 7 mm (RIQ:5-10) y BLG 7,5mm (RIQ: 6-9,5).

6.5.1.1 Correlación del prick test con la duración

La correlación entre el tamaño de la prueba cutánea en prick test al inicio del estudio con la duración del tratamiento , tiempo que tardaron los pacientes en alcanzar la tolerancia a la dosis de 200ml , fue de $r=0,270$ ($p=0,192$) para prick test a leche, de $r=0,575$ ($p= 0,003$) para prick test a caseína, de $r=0,439$ ($p=0,032$) para prick test a ALA y de $r=0,449$ ($p=0,024$) para prick test a BLG.

Obtuvimos una correlación positiva con la duración estadísticamente significativa para prick test a caseína, BLG y ALA al inicio. Siendo más intensa la correlación entre el tamaño del prick test a Caseína con la duración (Figura 1).

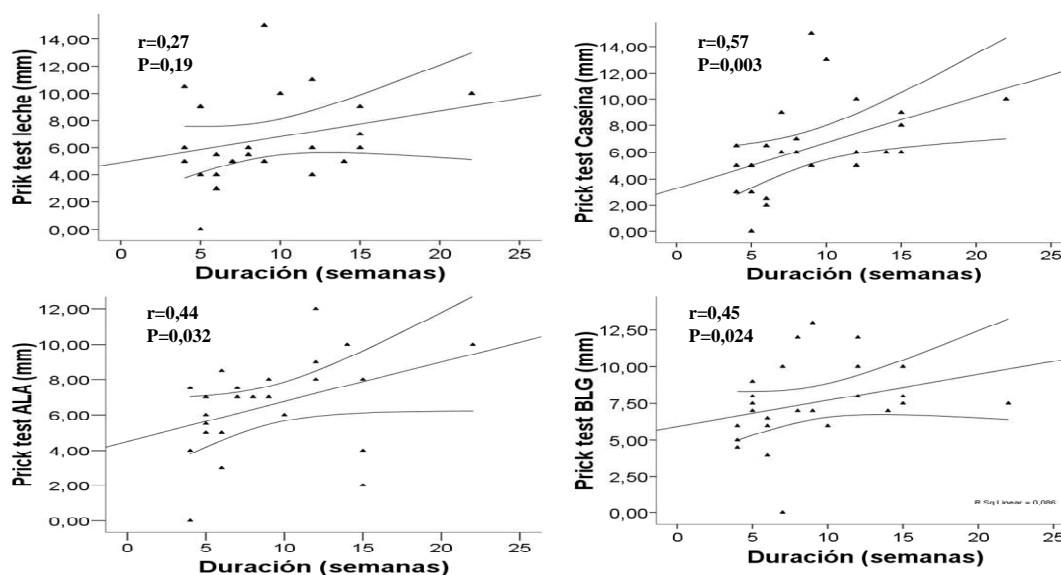


Fig 1: Correlación entre tamaño del prick test al inicio del estudio con la duración

6.5.1.2 Correlación del prick test con el número de reacciones

La correlación entre el tamaño de la prueba cutánea en prick test al inicio del estudio con el número de reacciones que presentaron los pacientes a lo largo del tratamiento hasta alcanzar la tolerancia a la dosis de 200 ml fue de $r=0,460$ ($p=0,021$) para prick test a leche, de $r=0,630$ ($p=0,001$) para prick test a caseína, de $r=0,337$ ($p=0,107$) para prick test a ALA y de $r=0,482$ ($p=0,015$) para prick test a BLG.

Obtuvimos una correlación positiva con el número de reacciones estadísticamente significativa para prick test a leche, caseína y BLG al inicio. El mejor resultado se obtuvo para el prick test a caseína. (Figura 2)

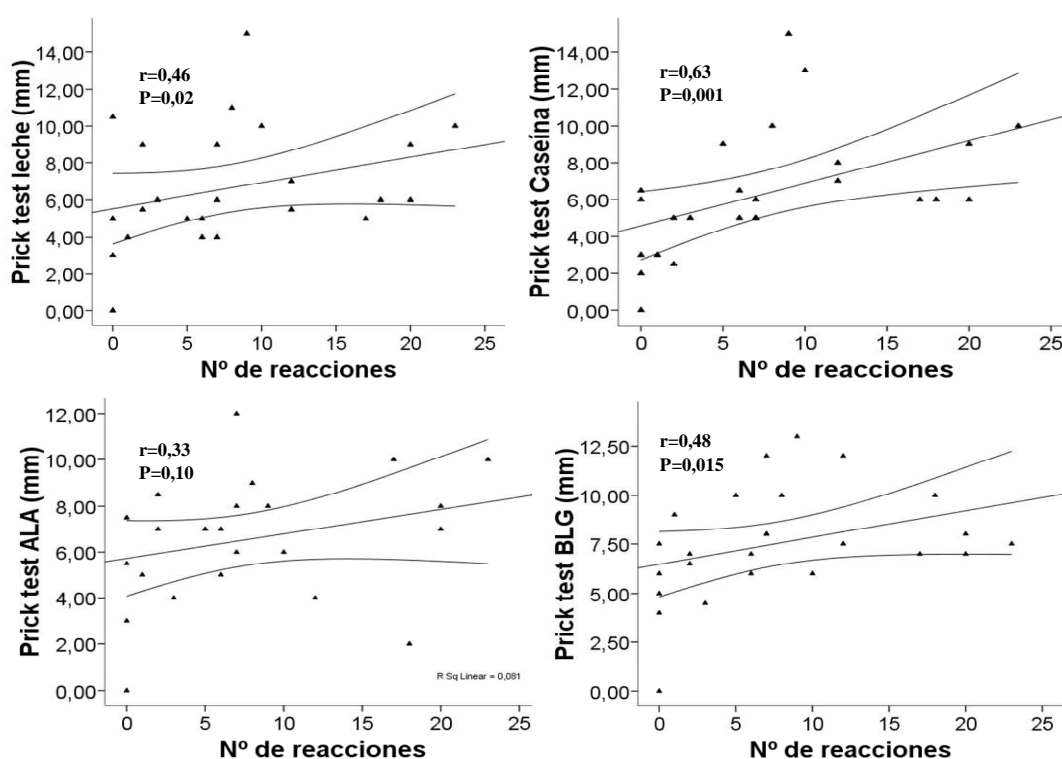


Fig 2. Correlación entre tamaño del prick al inicio del estudio y número de reacciones

6.5.1.3 Relación del prick test con la necesidad de premedicación:

Respecto a la necesidad de premedicación, los pacientes que precisaron premedicación para alcanzar la tolerancia a la dosis de 200ml, presentaron una mediana del tamaño de la prueba cutánea en prick al inicio del estudio para Leche de 7 mm (RIQ:5,5-10), caseína 6 mm (RIQ: 5-10), ALA 7 mm (RIQ:6-8,5) y BLG 7,5 mm (RIQ:7-10), frente a mediana del tamaño del prick a Leche de 4,5mm (RIQ: 3,75-5,62), caseína 5 mm (RIQ:2,75- 6,5), ALA 5 mm (RIQ: 3,5-7,5) y BLG 6 mm (RIQ:4,37-9,75) en los que no precisaron premedicación.

La diferencia respecto a la necesidad o no de premedicación fue estadísticamente significativa únicamente para prick test a leche ($p=0.040$) (gráfico VIII).

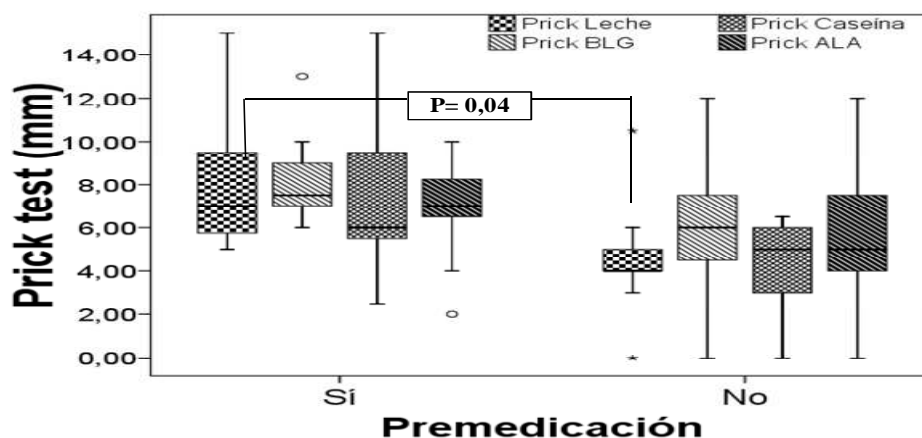


Gráfico VIII. Mediana del prick test a leche y proteínas al inicio en pacientes que precisaron premedicación y que no precisaron premedicación.

6.5.1.4 Relación del prick test con el resultado de la desensibilización

La mediana del tamaño del prick test al inicio de estudio según la clasificación desensibilización de bajo riesgo, (pacientes que alcanzaron la tolerancia a la dosis de 200ml sin necesidad de premedicación con una duración menor o igual a 8 semanas y que presentaron 7 o menos reacciones a lo largo del tratamiento) o desensibilización de alto riesgo (necesidad de premedicación y/o duración mayor a 8 semanas y/o número de reacciones mayor a 7) se muestran en la tabla XI.

Tabla XI. Mediana del prick test al inicio del estudio en los desensibilización de bajo riesgo y desensibilización de alto riesgo

Resultado desensibilización	Bajo riesgo	Alto riesgo	p
Prick test leche (mediana mm, RIQ)	4,5 (3,2-5,7),	6 (5,2-9,5)	0,18
Prick test Caseína (mediana mm, RIQ)	4 (2,25-6,37),	6 (5-9),	0,40
Prick test ALA (mediana mm, RIQ)	5 (3,2-7)	7,5 (6,2-8,8)	0,38
Prick test BLG (mediana mm, RIQ)	5,5 (4,1-7,1).	8 (7-10).	0,88

Las diferencias no fueron significativas entre los pacientes que presentaron desensibilización de bajo riesgo frente a los pacientes que presentaron desensibilización de alto riesgo.

A pesar de que el prick test al inicio del estudio muestra una correlación positiva con el número de reacciones y la duración, no parece comportarse como factor predictor de desensibilización de riesgo.

El tamaño de prueba cutánea en prick test al inicio del estudio no mostró diferencias significativas entre los pacientes clasificados como de bajo o alto riesgo, por lo que según los resultados de nuestro estudio no puede ser considerado como factor predictor para la evolución de la desensibilización.

6.5.2 Prick-prick

La mediana del tamaño de prick-prick test fue al inicio del estudio en los pacientes del grupo activo, para la dilución 1/1 de 9 mm (RIQ: 7-10,5), dilución 1/10 ,7 mm (RIQ:6-9), dilución 1/100 5mm (RIQ:3-6,5), y para la dilución 1/1000 de 4 mm(RIQ:4-0,5-5 mm).

6.5.2.1 Correlación del prick-prick con la duración

Obtuvimos una correlación positiva del tamaño del prick-prick con la duración de la desensibilización para la dilución 1/1 de $r=0,457$ ($p=0,022$), para la dilución 1/10 $r=0,458$ ($p=0,021$), dilución 1/100 $r=0,389$ ($p=0,055$), dilución 1/1000 $r=0,501$ ($p=0,013$).

La correlación entre el prick-prick y la duración resultó estadísticamente significativa pero fue una correlación débil (figura 3).

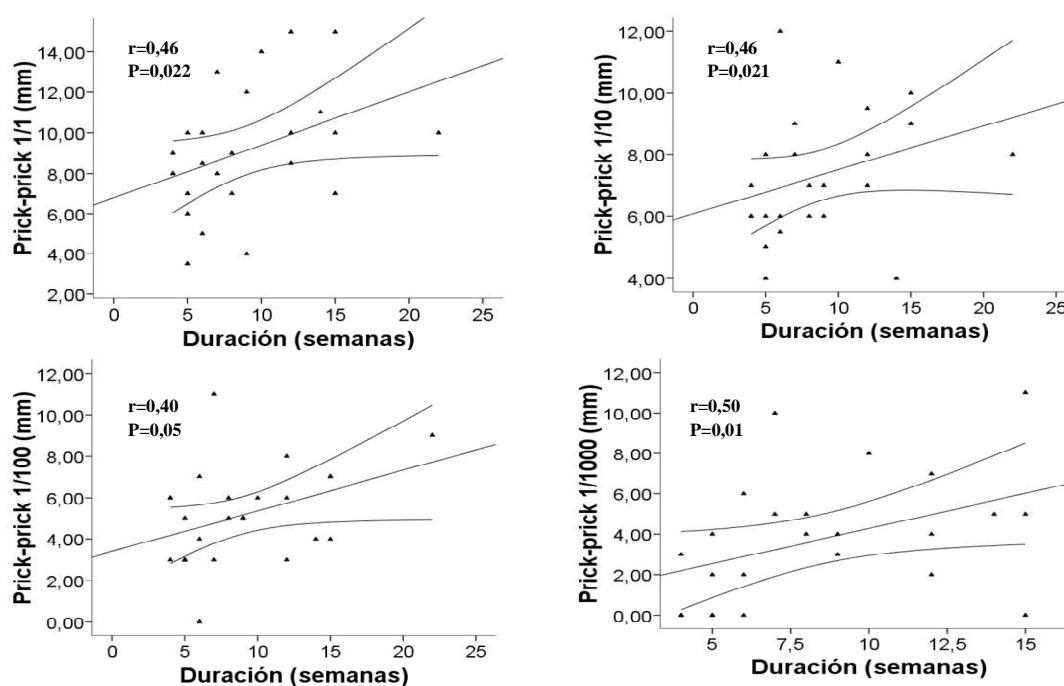


Fig 3. Correlación entre tamaño del prick-prick al inicio del estudio y la duración

6.5.2.2 Correlación del prick-prick con el número de reacciones

La correlación entre el tamaño del prick-prick al inicio del estudio con el número de reacciones fue para la dilución 1/1 de $r=0,49$ ($p=0,032$), para la dilución 1/10, $r=0,342$ ($p=0,095$), dilución 1/100 $r=0,462$ ($p=0,02$), dilución 1/1000 $r=0,464$ ($p=0,022$). Los resultados fueron significativos para todas las diluciones del prick-prick excepto 1/10, aunque la correlación fue débil en todos ellos.

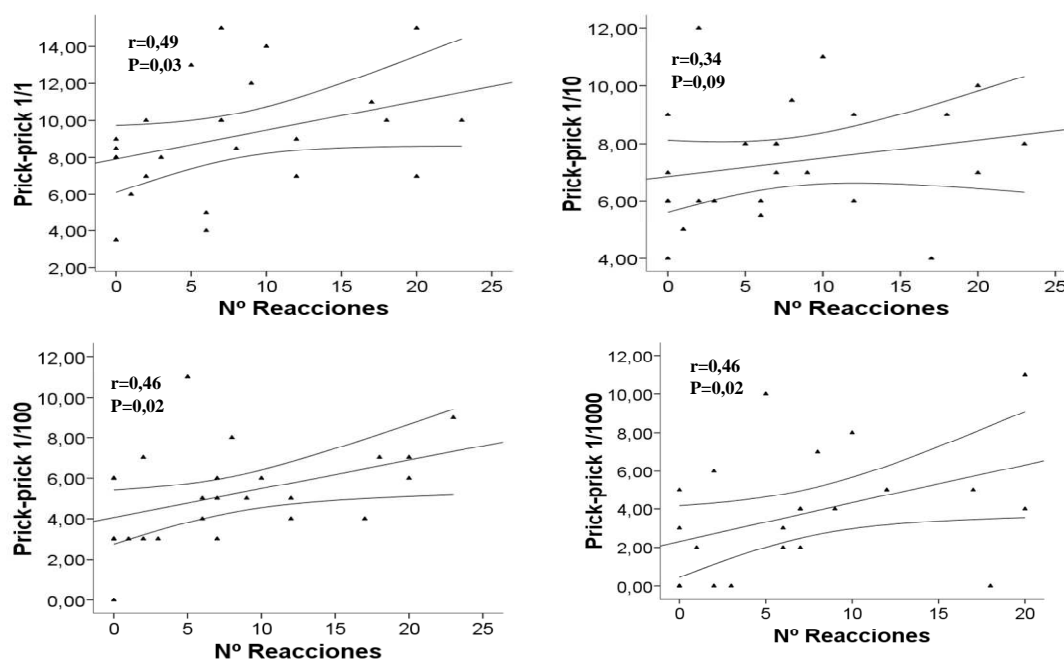


Fig 4. Correlación entre tamaño del prick-prick al inicio del estudio y el número de reacciones

6.5.2.3 Relación del prick-prick con la necesidad de premedicación

Respecto a la premedicación, los pacientes que precisaron premedicación para alcanzar la tolerancia a 200 ml presentaron una mediana del tamaño del prick-prick al inicio del estudio para la dilución 1/1 10 mm (RIQ: 7-12), dilución 1/10 de 8 mm (RIQ: 7-9,5), dilución 1/100 de 6 mm (RIQ: 5-7) y dilución 1/1000 de 4,5 mm (RIQ: 3,75-7,25), frente a mediana del tamaño del prick-prick al inicio del estudio en los pacientes que no precisaron premedicación para la dilución 1/1 de 8mm (RIQ: 5,75-9), dilución 1/10 de 6 mm (RIQ: 5,37-7), dilución 1/100 de 3 mm (RIQ: 3-5,2) y dilución 1/1000 de 2 mm (RIQ: 0-3,5).

Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos para las diluciones de prick-prick 1/1 ($p=0,012$), y 1/10 ($p=0,012$) (Gráfico IX).

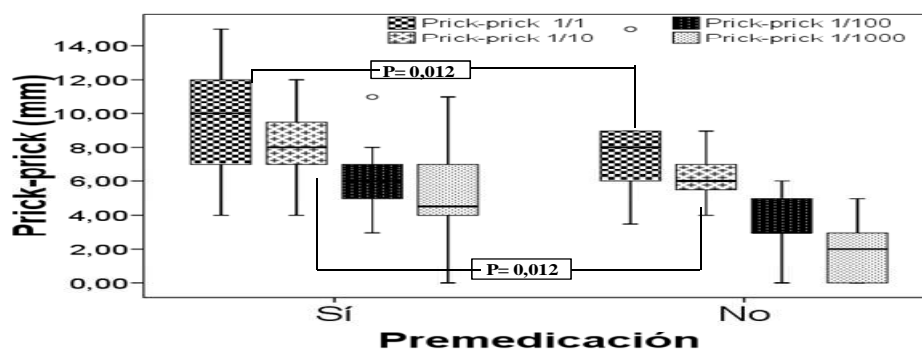


Gráfico IX: Mediana del tamaño del prick-prick al inicio del estudio en pacientes que precisaron premedicación y pacientes que no precisaron premedicación.

6.5.2.4 Relación del prick-prick con el resultado de la desensibilización

La mediana del tamaño del prick-prick a las distintas diluciones al inicio de estudio según la clasificación desensibilización de bajo riesgo o desensibilización de alto riesgo se muestran en la tabla XII.

Tabla XII. Mediana del prick-prick test al inicio del estudio en los grupos bajo y de alto riesgo en la desensibilización.

Resultado desensibilización	Bajo riesgo	Alto riesgo	p
Prick-prick 1/1 (mediana mm, RIQ)	8 (5,2-8,3),	10 (7,5-12),	0,03
Prick-prick 1/10 (mediana mm, RIQ)	6 (5,1-6,7),	8 (6,5-9,2),	0,04
Prick-prick 1/100 (mediana mm, RIQ)	3 (3-5,5)	6 (4,5-7)	0,24
Prick-prick 1/1000 (mediana mm, RIQ)	2 (0-2,7).	4,5 (3,2-6,7).	0,18

Los mejores resultados se obtuvieron para prick-prick a leche no diluida 1/1, considerando además que las posibilidades de error se minimizan al utilizar la leche pura para realizar prick-prick, calculamos mediante curvas ROC el mejor punto de corte para el prick-prick para leche no diluida.

Las Curvas ROC permiten la elección de distintos *niveles de decisión* o *valores de corte* que permitan una clasificación dicotómica de los valores de la prueba según sean superiores o inferiores al valor elegido.

En nuestro caso se utilizaron para obtener los puntos de decisión o puntos de corte que mejor clasificaban a los pacientes al inicio del estudio en aquellos pacientes que pertenecen al grupo de “desensibilización alto riesgo” frente a aquellos que pertenecen al grupo “desensibilización de bajo riesgo” (figura 5).

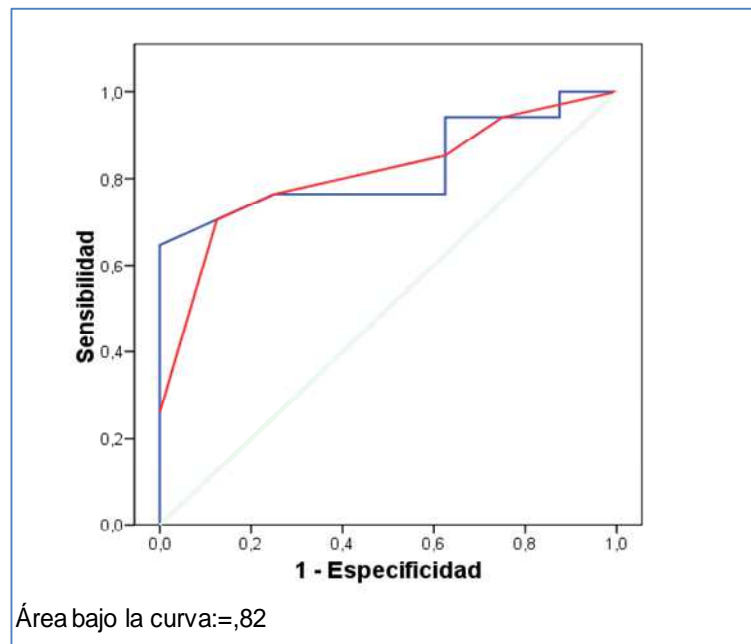


Figura 5. Curva ROC del tamaño prick-prick para leche a la dilución 1/1

El punto de corte para prick-prick a leche que clasifica a los pacientes con mejor sensibilidad y especificidad se obtuvo para un tamaño de prueba cutánea en prick-prick al 1/1 de 8,25mm (S=0,76 y E=0,75).

Calculamos el RR para un tamaño de prick-prick a leche de 8,25 mm al inicio del estudio para presentar una desensibilización de alto riesgo y obtuvimos un RR de 2,25 (IC 95%: 1,114-4,406).

Los pacientes que al inicio del estudio presentan un tamaño de prueba cutánea en prick-prick a leche no diluida mayor o igual a 8,25 mm presentan 2,25 veces más probabilidad de formar parte del grupo de desensibilización de alto riesgo que los que presentan un tamaño menor.

Por lo tanto según los resultados de nuestro estudio, un tamaño de prueba cutánea en prick-prick para leche no diluida mayor de 8,25 mm al inicio del estudio, se comportaría como factor de riesgo para la desensibilización.

6.5.3 IgE total

La mediana de la IgE total al inicio del estudio fue para los pacientes del grupo activo de 184 kU/l (70,2-410.5).

6.5.3.1 Correlación de la IgE total con la duración

La IgE total al inicio del protocolo mostró una correlación positiva débil $r=0.386$ con la duración del protocolo ($p = 0,056$) (figura 6).

6.5.3.2 Correlación de la IgE total con el número de reacciones

La IgE total al inicio del protocolo mostró una correlación positiva débil $r=0.44$ con el número de reacciones durante la desensibilización ($p = 0,026$) (figura 6).

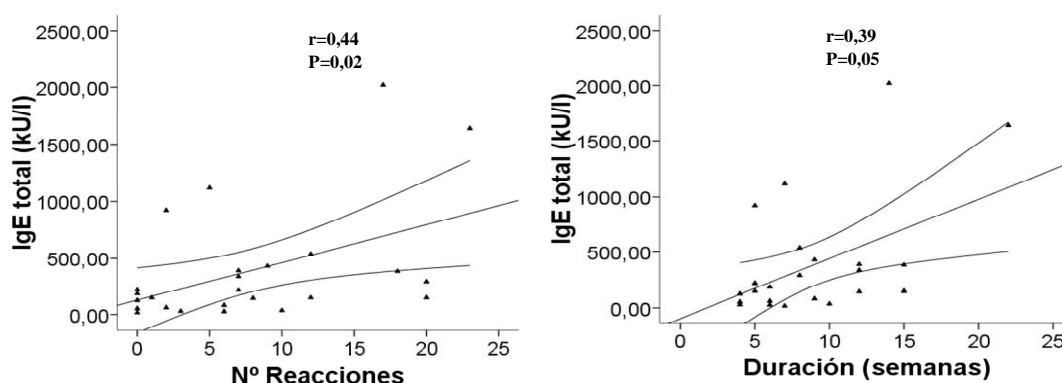


Fig 6. Correlación entre IgE total al inicio del estudio con el número de reacciones y la duración.

6.5.3.3 Relación de la IgE total con la necesidad de premedicación:

Respecto a la necesidad de premedicación, los pacientes que precisaron premedicación para alcanzar la tolerancia a 200ml, presentaron una mediana de IgE total de 290 kU/l (RIQ: 142-922), frente a una mediana de IgE total de 135 kU/l (RIQ:28,4-261) en los pacientes que no precisaron premedicación ($p=0,22$), diferencia no significativa (Gráfico X).

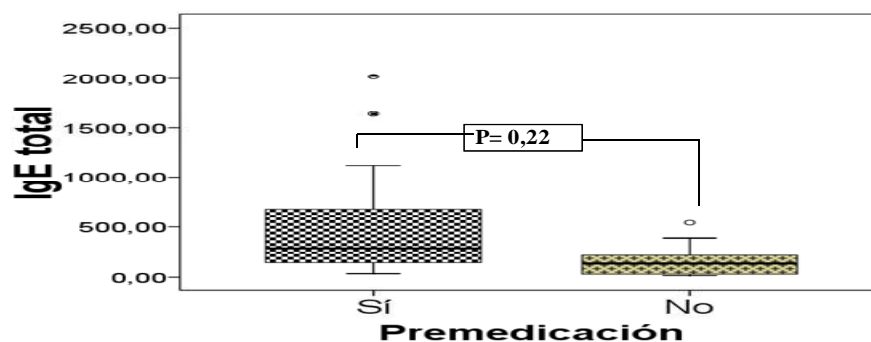


Gráfico X: Mediana de la IgE total al inicio del estudio en pacientes que precisaron premedicación y pacientes que no precisaron premedicación.

6.5.3.4 Relación de la IgE total con el resultado de la desensibilización.

La mediana de la IgE total al inicio del estudio según la clasificación “desensibilización de alto riesgo” o “desensibilización de bajo riesgo” se muestran en la tabla XIII.

Tabla XIII. Mediana de la IgE total al inicio del estudio según la clasificación alto o bajo riesgo en la desensibilización.

Resultado desensibilización	Bajo riesgo	Alto riesgo	p
IgE total (mediana kU/l, RIQ)	88(27-174,7)	333 (144-731)	0,03

Calculamos mediante curvas ROC para la IgE total el punto de corte que mejor clasificaba a los pacientes al inicio del estudio en aquellos pacientes que pertenecen al grupo de “desensibilización de alto riesgo” frente a aquellos que pertenecen al grupo “desensibilización de bajo riesgo” (figura 7).

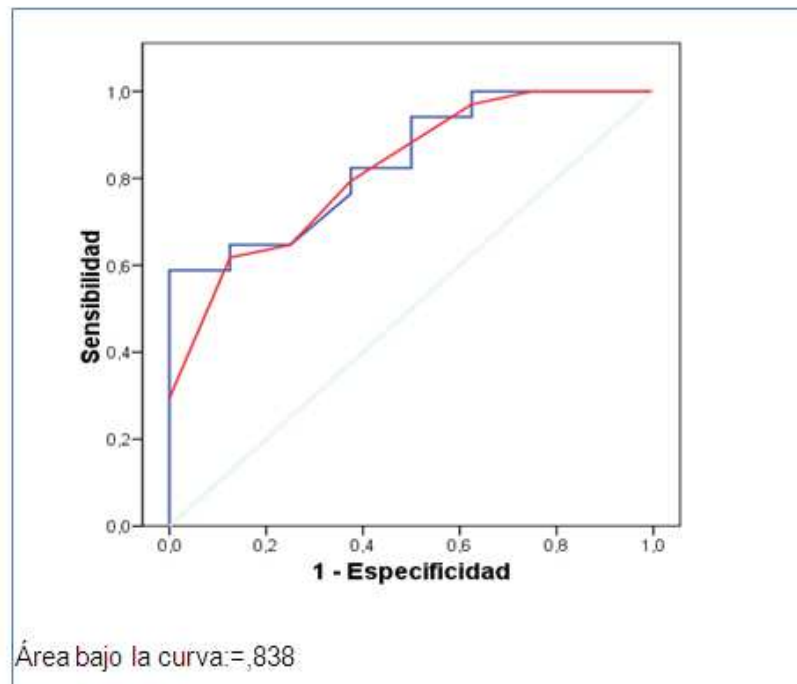


Figura 7 . Curva ROC del tamaño para IgE total

El punto de corte para la IgE total que clasifica a los pacientes con mejor sensibilidad y especificidad al inicio del estudio fue de 144,5 kU/l ($S=0,76$ y $E=0,62$).

Calculamos el RR para una IgE total de 144,5 al inicio del estudio para presentar una desensibilización de alto riesgo y obtuvimos un RR de 1,828 (IC 95%:0,89-3,939).

Por lo tanto según los resultados de nuestro estudio, la IgE total al inicio del estudio no se comportaría como factor de riesgo para la desensibilización.

6.5.4 IgE específica:

Las medianas de las IgE específicas en el grupo activo fueron al inicio del protocolo de 9,3 kU/I (RIQ: 4,04-39,75) para IgE a leche, 7,44 kU/I (RIQ: 1,59-52,5) para IgE específica a Caseína, 3,01 kU/I (RIQ: 0,88-10,19) para IgE específica a ALA y 1,53 kU/I (RIQ: 0,42-6,33) para BLG.

6.5.4.1 Correlación de la IgE específica con la duración.

La IgE específica a leche al inicio del protocolo mostró una correlación positiva de $r=0.80$ con la duración del protocolo ($p<0,001$). Para la IgE específica a caseína al inicio del protocolo encontramos una correlación de $r=0.826$ ($p<0,001$) con la duración del proceso. Respecto a ALA y BLG la correlación con la duración fue de $r=0,668$ ($p<0,001$) y $r=0,731$ ($p < 0,001$) respectivamente (figura 8).

CORRELACIÓN ENTRE IgE ESPECÍFICA AL INICIO DEL PROTOCOLO CON LA DURACIÓN

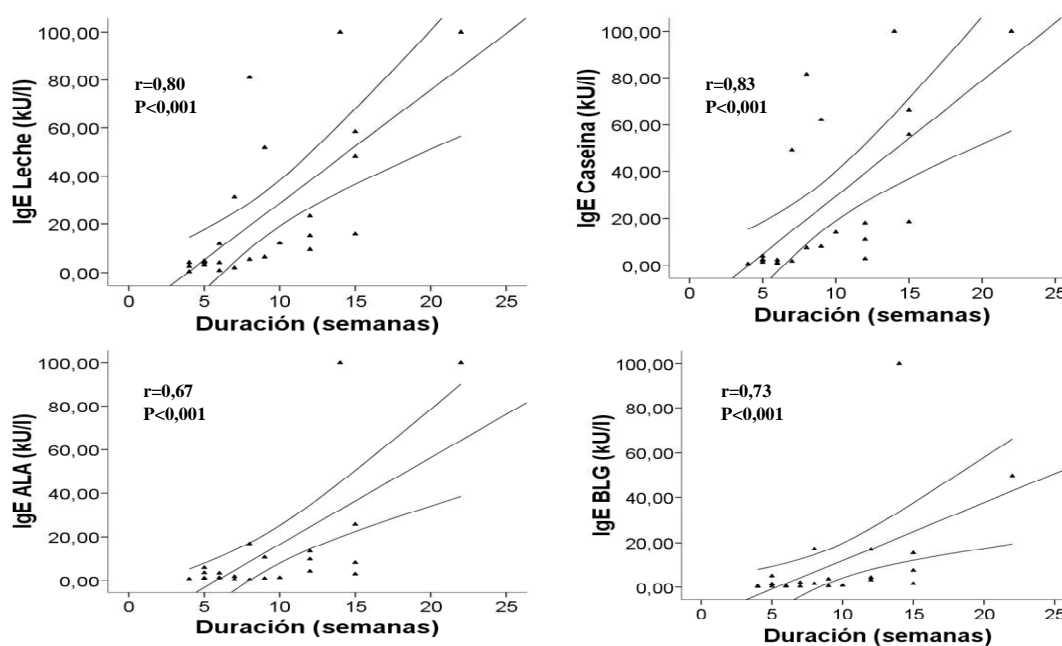


Fig 8: Correlación entre la duración e IgE específica al inicio.

Los mejores resultados se obtuvieron para la IgE específica a leche y caseína.

Estudiamos mediante Curvas ROC el punto de corte para la IgE específica a leche, Caseína, ALA y BLG, con mejor S y E para clasificar a los pacientes al inicio del estudio en los pacientes que van a necesitar más de 8 semanas para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche y los que no. (figuras 9-12)

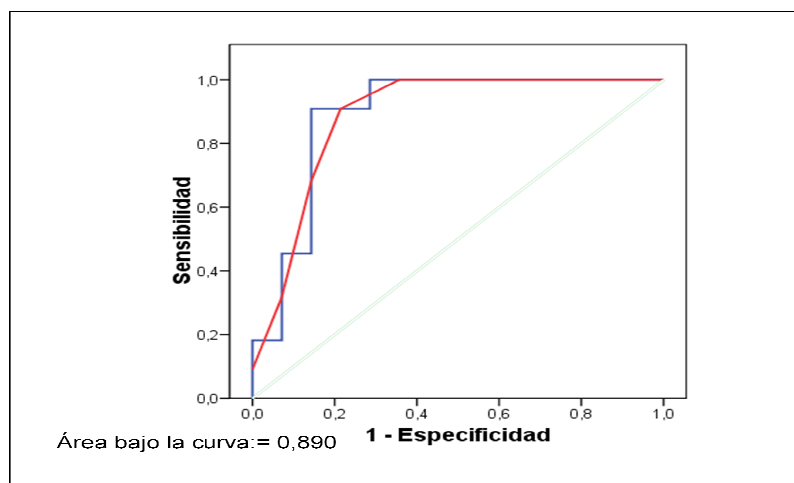
LECHE

Fig 9. Curva ROC para IgE específica a leche/ duración >8 semanas.

El mejor punto de corte de IgE específica a leche al inicio del estudio para clasificar a los pacientes que van a precisar más de 8 semanas para alcanzar la tolerancia a 200ml fue 11,85 kU/l con una $S=0,82$ y $E=0,86$.

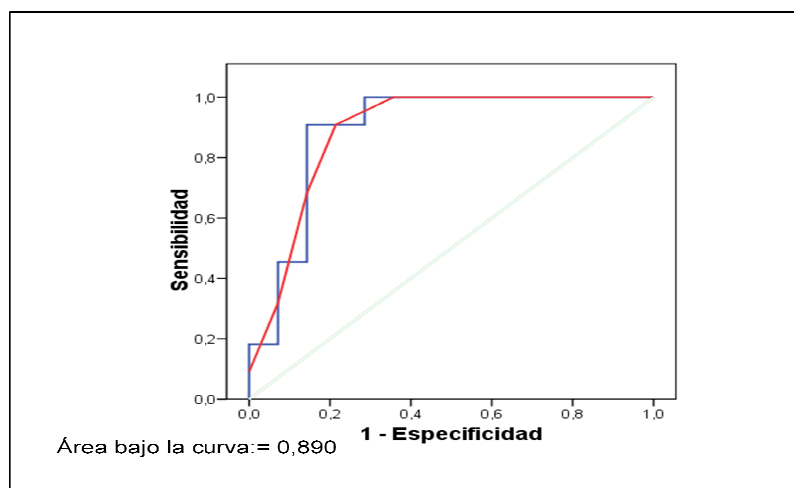
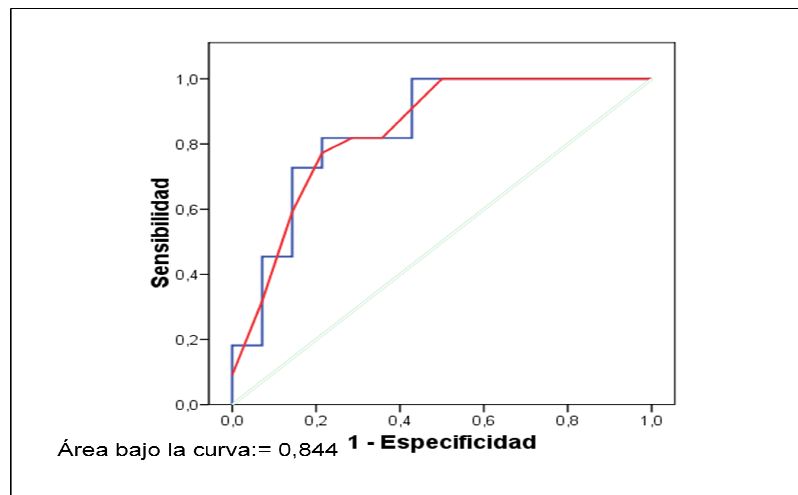
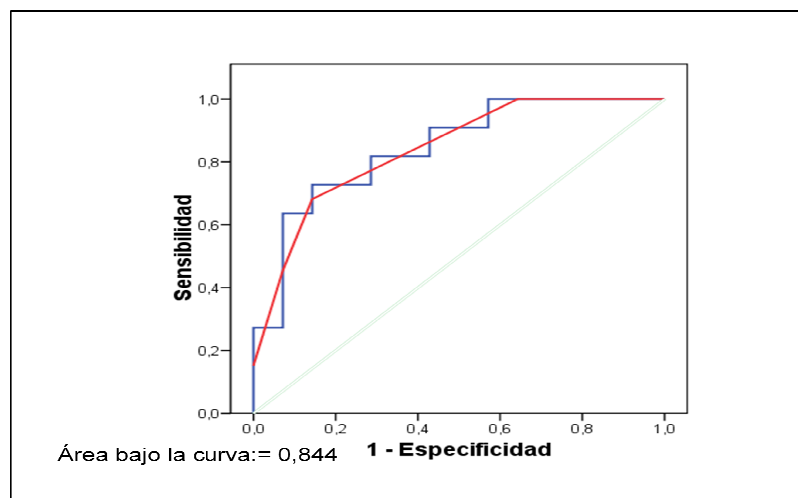
CASEINA

Figura 10 : Curva ROC para IgE específica a Caseína/ duración >8 semanas.

El punto de corte para la caseína que predice con mayor S y E que pacientes van a precisar más de 8 semanas para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche fue IgE específica a Caseína de 7,74 kU/l $S=0,91$ y $E=0,86$.

BLG:**Figura 11: Curva ROC para IgE específica a BLG / duración > 8**

El punto de corte para la BLG que predice con mayor S y E una desensibilización de riesgo respecto a la duración fue IgE específica a BLG 1,56 kU/l, $S=0,82$ y $E=0,7$.

ALA:**Figura 12: Curva ROC para IgE específica a ALA/ duración > 8**

El punto de corte para la ALA que predice con mayor S y E que pacientes van a precisar más de 8 semanas para alcanzar la tolerancia a 200 ml fue IgE específica a ALA 2,40 kU/l, $S=0,82$ y $E=0,79$.

Calculamos el RR para una IgE específica a leche de 11,85 kU/l, Caseína de 7,74 kU/l, ALA de 2,40 kU/l y BLG de 1,56 kU/l al inicio del estudio para presentar una desensibilización de alto riesgo respecto a la duración y obtuvimos los resultados representados en la tabla XIV.

Tabla XIV. Puntos de corte de IgE específica que predicen desensibilización de alto riesgo respecto a la duración > a 8 semanas.

	Punto de corte kU/l	S	E	RR	IC 95%
Leche	11,85	0,82	0,86	5,7	1,44-22,53
Caseína	7,74	0,91	0,86	11,2	1,61-78,45
ALA	2,4	0,82	0,79	3,55	0,89-14,04
BLG	1,56	0,82	0,7	5,7	1,44-22,53

Por lo tanto según los resultados de nuestro estudio, una IgE específica al inicio del estudio mayor o igual a leche $\geq 11,85$ kU/l, Caseína $\geq 7,74$ kU/l y BLG $\geq 1,56$ kU/l a, se comportarían como factor de riesgo para la desensibilización respecto a la duración.

6.5.4.2 Correlación de la IgE específica con el número de reacciones

La IgE específica a leche al inicio del protocolo mostró una correlación positiva $r=0.80$ con el número de reacciones durante la inducción de tolerancia ($p < 0,001$). Para la IgE específica a caseína al inicio del protocolo encontramos una correlación de $r=0,871$ ($p<0,001$) con el número de reacciones. (Figuras 3 y 4). Respecto a ALA y BLG la correlación con el número de reacciones fue de $r=0,540$ ($p=0,005$) y $r=0,732$ ($p<0,001$) respectivamente.

Datos representados en la figura 13.

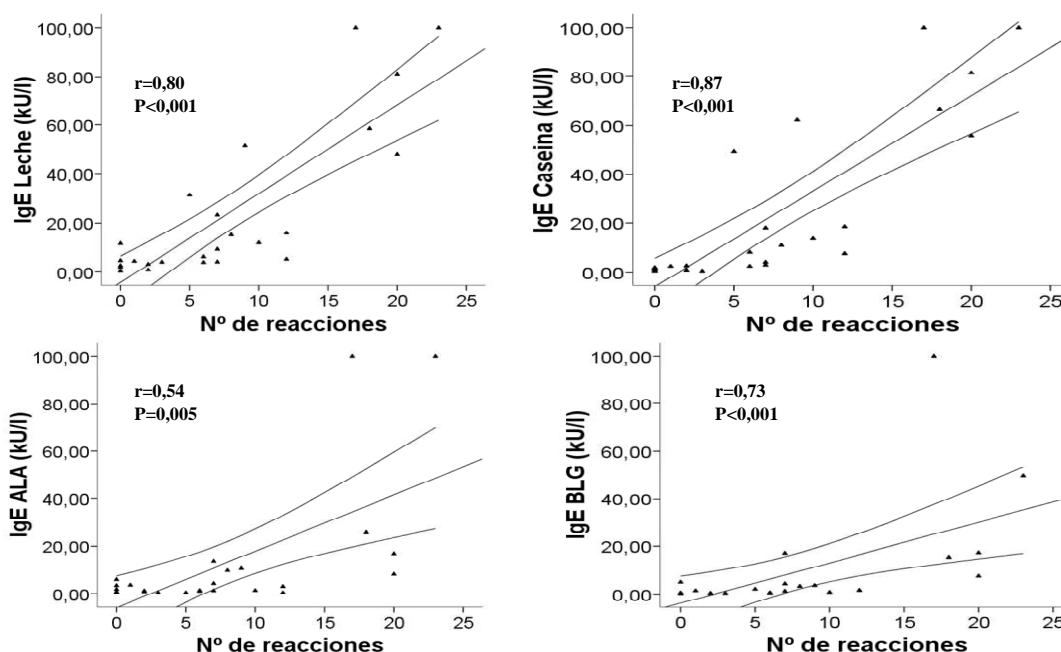


Figura 13: Correlación entre IgE específica al inicio del protocolo con nº de reacciones

La IgE específica a leche de vaca y caseína al inicio del estudio presentaron una correlación positiva más intensa con el número de reacciones.

Los pacientes que presentaron más de 7 reacciones durante el protocolo presentaron una mediana para la IgE específica al inicio del estudio de 49,85 kU/l (RIQ: 14,4-85,82) para IgE a leche, frente a 4,1kU/l (RIQ:2,64-9,3) en aquellos pacientes que presentaron 7 o menos reacciones ($p=0,001$).

Estudiamos mediante Curvas ROC el punto de corte para la IgE específica con mejor S y E para clasificar a los pacientes al inicio del estudio pacientes de alto riesgo respecto al número de reacciones (Fig 14-16).

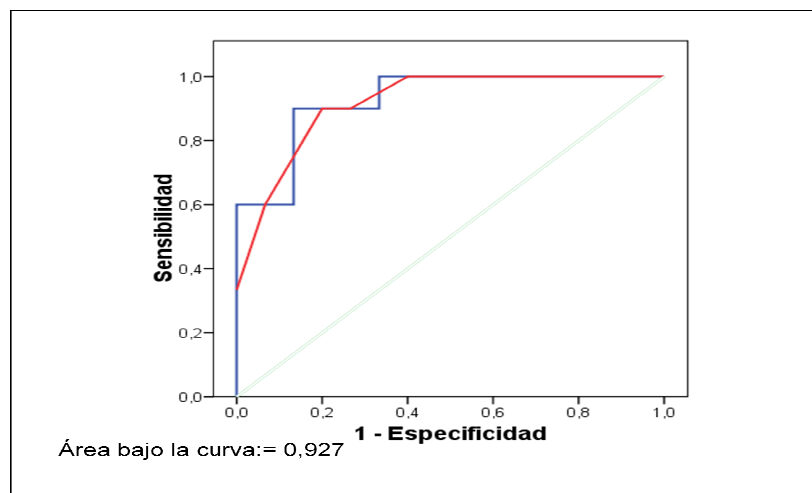
LECHE:

Figura 14. Curva ROC para IgE específica a leche/ numero de reacciones >7.

El mejor punto de corte de IgE específica a leche al inicio del estudio para clasificar a los pacientes que van a presentar más de 7 reacciones fue 11,85 kU/l con una S= 0,9 y E= 0,87.

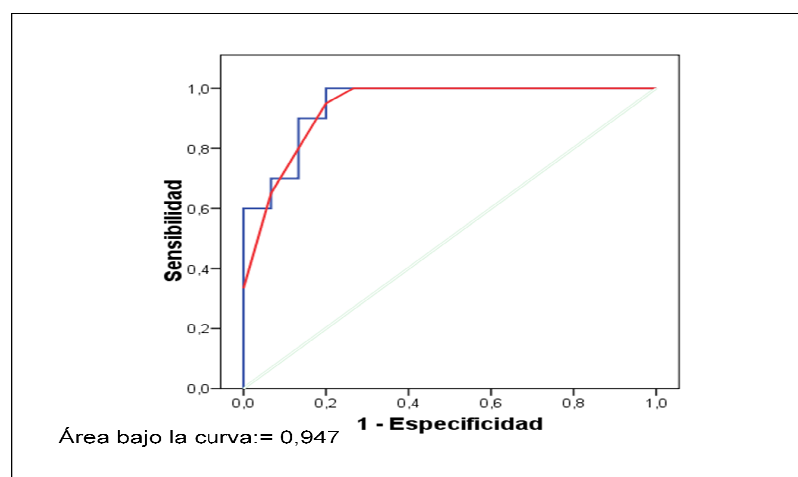
CASEÍNA:

Figura 15. Curva ROC para IgE específica a Caseína/numero de reacciones >7.

El mejor punto de corte de IgE específica a caseína al inicio del estudio para clasificar a los pacientes que van a presentar más de 7 reacciones fue Caseína 9,47 kU/l, presentó una S=0,9 y E= 0,87.

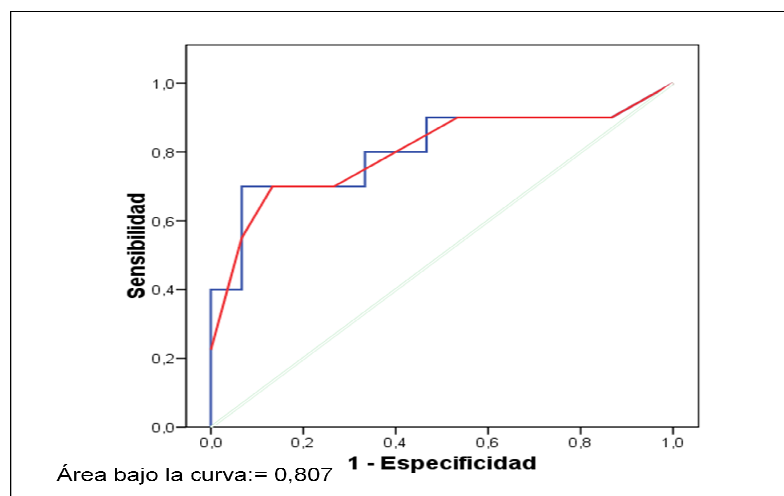
ALA:

Figura 16. Curva ROC para IgE específica a ALA/ numero de reacciones >7.

El mejor punto de corte de IgE específica a leche al inicio del estudio para clasificar a los pacientes que van a presentar más de 7 reacciones fue 7,05 kU/l con una S= 0,7 y E= 0,93.

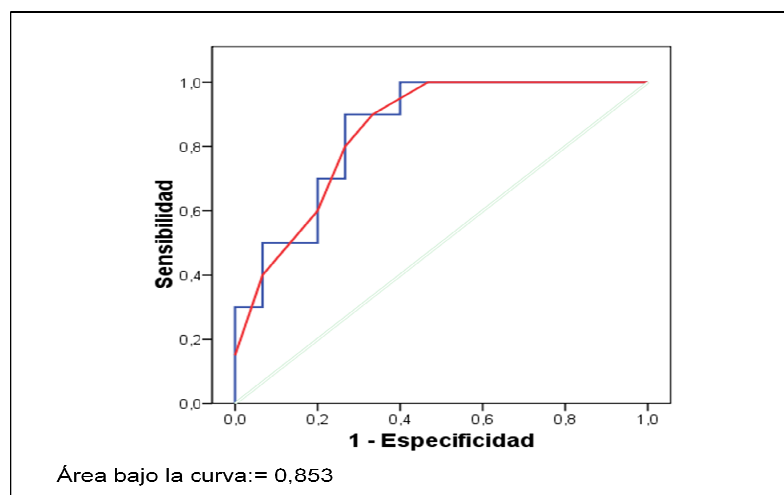
BLG:

Figura 17. Curva ROC para IgE específica a BLG/ numero de reacciones >7.

El mejor punto de corte de IgE específica a BLG al inicio del estudio para clasificar a los pacientes que van a presentar más de 7 reacciones fue 1,48 kU/l con una S= 0,9 y E= 0,73.

Calculamos el RR para una IgE específica a leche de 11,85 kU/l, Caseína de 9,47 kU/l, ALA de 7,05 kU/l y BLG de 1,48 kU/l al inicio del estudio para presentar una desensibilización de alto riesgo respecto al número de reacciones y obtuvimos los resultados representados en la tabla XV.

Tabla XV. Puntos de corte de IgE específica que predicen desensibilización de alto riesgo respecto a número de reacciones > 7.

	Punto de corte kU/l	S	E	RR	IC 95%
Leche	11,85	0,9	0,87	11,4	1,619-80,28
Caseína	9,47	0,9	0,87	11,4	1,619-80,281
ALA	7,05	0,7	0,93	5,6	1,802-17,398
BLG	1,48	0,9	0,73	10,125	1,436-71,39

Por lo tanto según los resultados de nuestro estudio, una IgE específica al inicio del estudio mayor o igual a leche 11,85 kU/l, Caseína \geq 9,47 kU/l, ALA \geq 7,05 kU/l y BLG \geq 1,48 kU/l a, se comportarían como factor de riesgo para la desensibilización respecto al número de reacciones.

6.5.4.3 Relación de la IgE específica con la necesidad de premedicación:

Los pacientes que precisaron premedicación para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche, presentaron una mediana para la IgE específica a leche de 23,3 kU/L (RIQ:6,29-58,4) y caseína de 18,5 kU/L (RIQ:8-66,4). El grupo de pacientes que no precisó premedicación presentó una mediana de IgE específica a leche de 4,28 kU/L (RIQ:2,47-6,33) y caseína de 1,59 kU/L (RIQ:0,54-2,43). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,004$ y $p<0,001$ respectivamente).

Los pacientes que precisaron premedicación presentaron una mediana para la IgE específica a ALA de 8,17 kU/L (RIQ: 1,17-16,8) y BLG 3,31 kU/L (RIQ:0,76-17,1). El grupo de pacientes que no precisó premedicación presentó IgE específica para ALA igual a 1,55 kU/L (RIQ:0,47-3,77) e IgE específica a BLG de 0,50 kU/L (RIQ:0,35-2,23), ($p=0,688$ y $p<0,041$ respectivamente).

Datos reflejados en el gráfico XI.

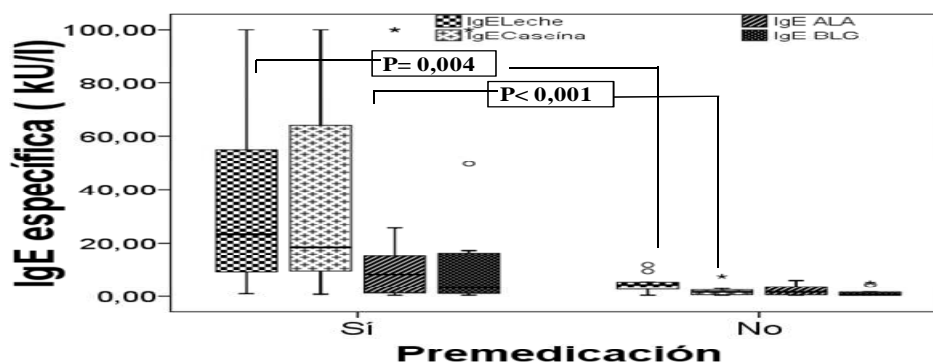


Gráfico XI: Mediana de la IgE específica en ambos grupos al inicio del estudio.

Las diferencias fueron significativas para Leche, Caseína y ALA.

Estudiamos mediante Curvas ROC el punto de corte para la IgE específica con mejor S y E para clasificar al inicio del estudio a los pacientes que van a necesitar premedicación para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche (figuras 18-21).

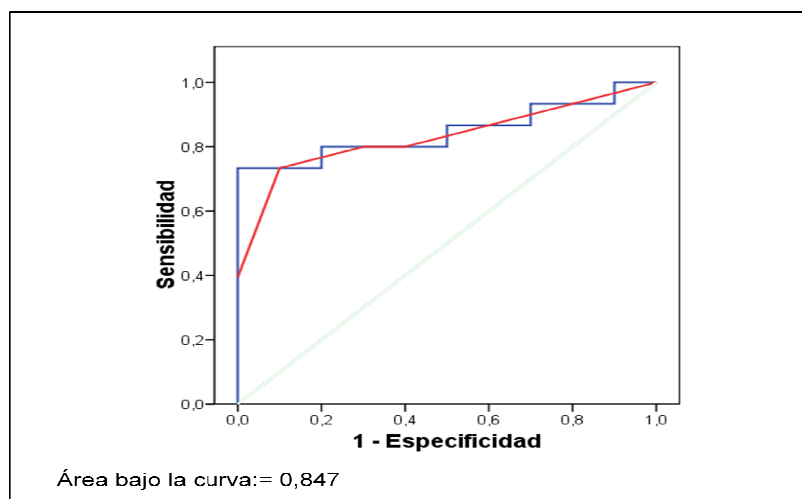
LECHE:

Figura 18. Curva ROC para IgE específica a Leche/ necesidad de premedicación.

El mejor punto de corte de IgE específica a leche al inicio del estudio para clasificar a los pacientes que van a precisar premedicación fue 5,805 kU/l con una $S=0,80$ y $E=0,80$.

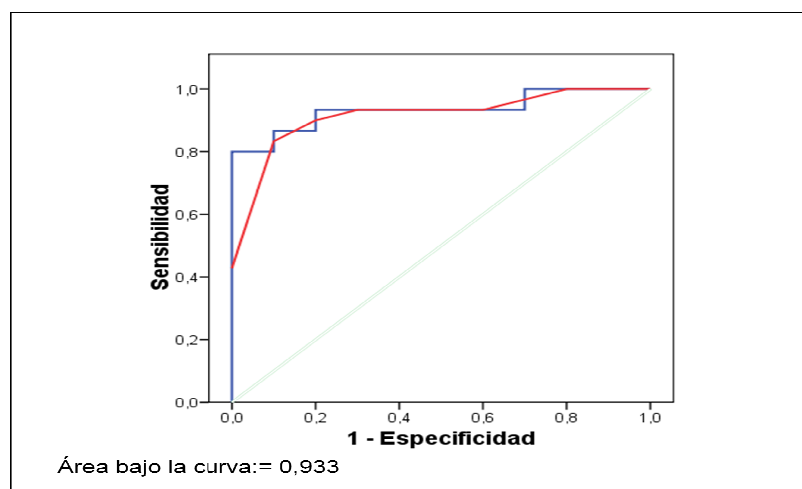
CASEINA:

Figura 19. Curva ROC para IgE específica a Caseína/ necesidad de premedicación.

El punto de corte para la IgE específica a caseína al inicio del estudio que clasifica a los pacientes según la necesidad de premedicación fue 2,295 kU/l con una $S=0,93$ y $E=0,80$.

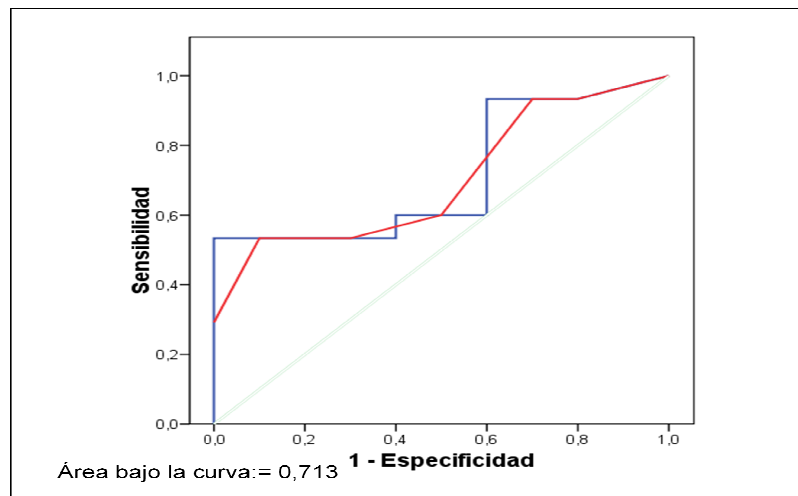
ALA:

Figura 20. Curva ROC para IgE específica a ALA/ necesidad de premedicación.

El punto de corte para IgE específica a ALA al inicio del estudio que clasifica a los pacientes según la necesidad de premedicación fue 2,405 kU/l con una $S=0,60$ y $E=0,60$.

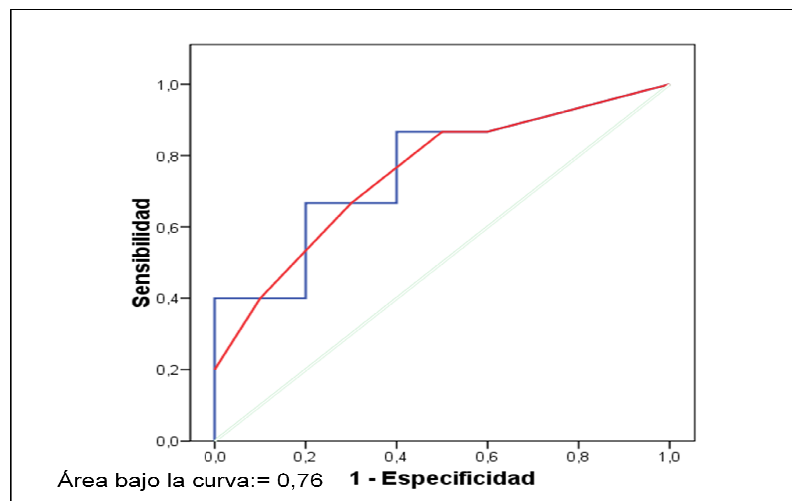
BLG:

Figura 21. Curva ROC para IgE específica a BLG/ necesidad de premedicación.

El punto de corte para la IgE específica BLG al inicio del estudio que clasificaba los pacientes según la necesidad de premedicación fue 0,54 kU/l con una $S=0,87$ y $E=0,60$.

Calculamos el RR para una IgE específica a leche de 5,80 kU/l, Caseína de 2,295 kU/l, ALA de 2,4 kU/l y BLG de 0,54 kU/l al inicio del estudio para presentar una desensibilización de alto riesgo respecto a la necesidad de premedicación y obtuvimos los resultados representados en la tabla XVI.

Tabla XVI. Puntos de corte de IgE específica que predicen desensibilización de alto riesgo respecto a necesidad de premedicación.

	Punto de corte kU/l	S	E	RR	IC 95%
Leche	5,8	0,8	0,8	3,14	1,170-8,44
Caseína	2,29	0,93	0,8	7,85	1,22-50,44
ALA	2,4	0,6	0,6	1,38	0,707-2,71
BLG	0,54	0,87	0,6	3,059	0,895-10,45

Por lo tanto según los resultados de nuestro estudio, una IgE específica al inicio del estudio mayor o igual a leche de 5,80 kU/l y/o Caseína de $\geq 2,41$ kU/l se comportarían como factor de riesgo para la desensibilización respecto a la necesidad de premedicación.

6.5.4.4 Relación de la IgE específica con el resultado de la desensibilización:

La mediana de la IgE específica para leche y todas las proteínas de la leche al inicio de estudio según la clasificación desensibilización de bajo o alto riesgo se muestran en la tabla XVII.

Tabla XVII. Mediana de la IgE específica al inicio del estudio en los grupos desensibilización de alto y bajo riesgo.

Resultado IOT	Bajo riesgo	Alto riesgo	p
IgE leche (mediana kU/l, RIQ)	4 (2,1-4,6),	15 (5,8-55),	0,030
IgE caseína (mediana kU/l, RIQ)	1,27(0,43-2,15),	18 (5,7-64),	0,002
IgE ALA (mediana kU/l, RIQ)	1,5 (0,55-3,5)	4,2 (1,06-15,1)	0,673
IgE BLG (mediana kU/l, RIQ)	0,42 (0,35-1,2),	3 (1,1-16,3),	0,030

Obtuvimos diferencias significativos en cuanto a los valores de IgE específica al inicio del estudio para IgE específica a leche, Caseína y BLG entre los pacientes con desensibilización de alto riesgo y bajo riesgo. Calculamos mediante curvas ROC el mejor punto de corte para cada una de ellas capaz de clasificar al inicio del estudio a los pacientes como “desensibilización de bajo riesgo” o pacientes con “desensibilización de alto riesgo” (figuras 22-24).

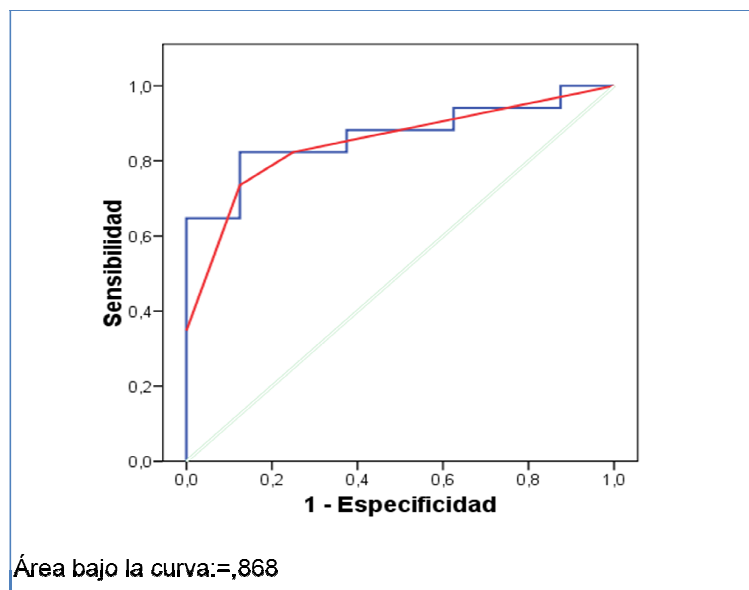


Figura 22: Curva ROC para IgE específica a leche “desensibilización de bajo vs alto riesgo”

El mejor punto de corte para la IgE específica a leche al inicio del protocolo que clasifica los pacientes en los grupos desensibilización de alto y bajo riesgo fue 5,80 kU/l, $S=0,76$ y $E=0,88$.

Calculamos el RR para un valor de IgE específica a leche al inicio del estudio de 5,80 kU/l para presentar una desensibilización de alto riesgo y obtuvimos un RR 2,55 (IC 95%: 1.153-5,65).

Los pacientes que al inicio del estudio presentan un valor de IgE específica a leche mayor o igual a 5,80 kU/l mm presentan 2,55 veces más probabilidad de formar parte del grupo de desensibilización de alto riesgo que los que presentan un tamaño menor.

Por lo tanto según los resultados de nuestro estudio, un valor de IgE específica a leche mayor de 5,80.kU/l al inicio del estudio, se comportaría como factor de riesgo para la desensibilización.

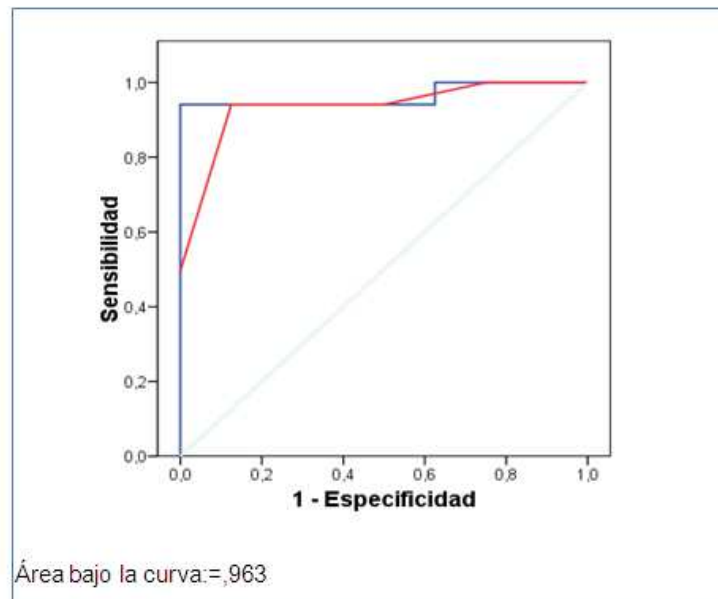


Figura 23: Curva ROC para IgE específica a Caseína “desensibilización de bajo vs alto riesgo”

El mejor punto de corte para la IgE específica a Caseína al inicio del protocolo que clasifica los pacientes en desensibilización de alto riesgo fue 2,295 (S=0,94; E=0.87).

Calculamos el RR para un valor de IgE específica a caseína al inicio del estudio de 2,295 kU/L tamaño de al inicio del estudio para presentar una desensibilización de alto riesgo y obtuvimos un RR de 9 (IC 95%:1,418-57).

Los pacientes que al inicio del estudio presentan un valor de IgE específica a caseína mayor de 2,295 kU/l mm presentan 9 veces más probabilidad de formar parte del grupo de desensibilización de alto riesgo que los que presentan un tamaño menor.

Por lo tanto según los resultados de nuestro estudio, un valor de IgE específica a caseína mayor o igual a 2,295 kU/l al inicio del estudio, se comportaría como factor de riesgo para la desensibilización.

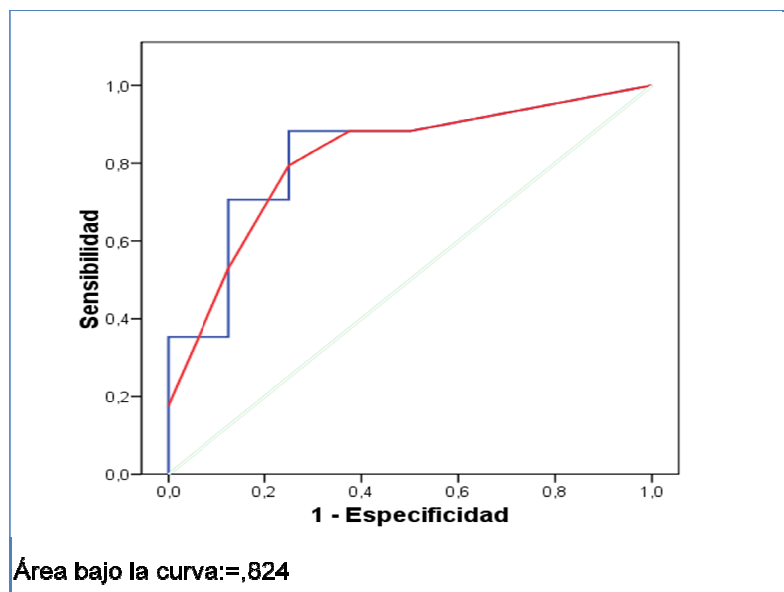


Figura 24: Curva ROC para IgE específica a BLG “desensibilización de bajo vs alto riesgo”

El mejor punto de corte para la IgE específica a BLG al inicio del protocolo que clasifica los pacientes en desensibilización de bajo riesgo o desensibilización de alto riesgo fue 0,54 kU/l ($S=0,88$; $E=0,75$).

Calculamos el RR para un valor de IgE específica a BLG al inicio del estudio de 0,54 kU/L para presentar una desensibilización de alto riesgo y obtuvimos un RR 3,529 (IC 95% 1,05-11,868).

Los pacientes que al inicio del estudio presentan un valor de IgE específica a BLG mayor de 0,54.kU/l presentan 3,529 veces más probabilidad de formar parte del grupo de desensibilización de alto riesgo que los que presentan un tamaño menor.

Por lo tanto según los resultados de nuestro estudio, un valor de IgE específica a BLG mayor o igual a 0,54.kU/l al inicio del estudio, se comportaría como factor de riesgo para la desensibilización.

Analizamos, estudiando el área bajo la curva, cuál de estas variables presentaba mejor comportamiento y obtuvimos los datos representados en la tabla XVIII.

Tabla XVIII. Área bajo la curva: (AUC) para IgE específica en relación con las variables a estudio.

	Reacciones	Duración	Premedicación
IgE leche	0,9267	0,8896	0,8467
IgE caseína	0,9467	0,8896	0,9333
IgE ALA	0,8067	0,8442	0,7133
IgE BLG	0,8533	0,8442	0,76

La Leche y caseína presentaron los mejores resultados como factores predictores para el número de reacciones mayor a 7, duración del protocolo mayor a 8 semanas y necesidad de premedicación, que son las características presentes en los pacientes con desensibilización de alto riesgo.

La IgE específica a leche y Caseína son las proteínas que mejor clasifican a los pacientes al inicio del estudio como desensibilización de alto o bajo riesgo.

6.6 RESULTADOS: DOSIS EN LA PROVOCACIÓN ORAL COMO PREDICTOR DE TOLERANCIA.

En el grupo activo la mediana de la dosis con la que los pacientes presentaron un resultado positivo en la provocación, fue de 60 ml (RIQ: 2-111,25) (dosis acumulada 82,6ml).

6.6.1 Correlación de la dosis en la PODCCP con la duración.

La dosis (en ml de leche) que produjo resultado positivo en la PODCCP mostró una correlación negativa con la duración del protocolo, tiempo que tardaban los pacientes en alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche, $r = -0,64$ ($p < 0,001$) (figura 24). Los pacientes que precisaron más de 8 semanas para alcanzar la tolerancia a 200 ml presentaron una mediana de la dosis que produjo resultado positivo en la PODCCP de 20 ml (RIQ: 2-60), frente a 60 ml (RIQ: 20-162,5) en aquellos pacientes que precisaron 8 semanas o menos para alcanzar la tolerancia a 200ml. ($p = 0,020$)

6.6.2 Correlación de la dosis en la PODCCP con el número de reacciones

La dosis (en ml de leche) que produjo resultado positivo en la PODCCP mostró una correlación negativa con el número de reacciones que presentaban los pacientes para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche $r = -0,81$ ($p < 0,001$) (figura 25)

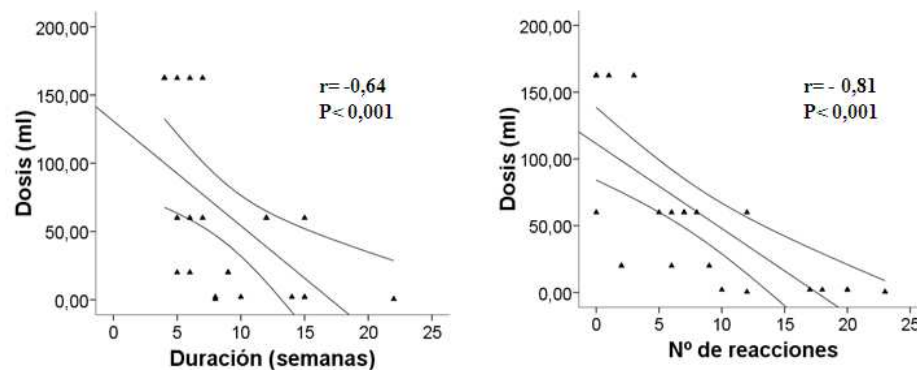


Figura 25: Correlación entre dosis que produjo la reacción en la PODCCP con la duración y el número de reacciones.

Los pacientes que presentaron más de 7 reacciones durante el protocolo presentaron una mediana de la dosis que produjo resultado positivo en la PODCCP de 2 ml (RIQ: 1,62-30) frente a 60 ml (RIQ: 60-162,5) en los pacientes que presentaron 7 o menos reacciones ($p = 0,051$) a lo largo del proceso.

6.6.3 Relación con la premedicación

La mediana de la dosis que produjo reacción positiva en la provocación en los pacientes que necesitaron premedicación fue 20ml (RIQ: 2-60) frente a 162.5 ml (RIQ: 60-162.5) en los no premedicados. ($p= 0,001$). Datos representados en el gráfico XII.

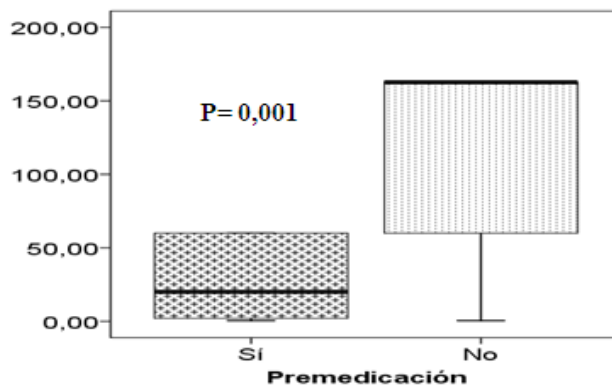


Gráfico XII: Mediana de dosis que produjo un resultado positivo en la provocación.

6.6.4 Relación entre dosis umbral en PODCCP y el resultado de la desensibilización.

Los pacientes clasificados como desensibilización de bajo riesgo, presentaron una mediana para la dosis que produjo resultado positivo en la PODCCP de 162,5 ml (RIQ: 85,6- 162,5). En cuanto a los pacientes clasificados como desensibilización de alto riesgo la mediana de la dosis que produjo resultado positivo en la PODCCP fue de 20 ml (RIQ:2-60). Datos representados en la tabla XIX.

Tabla XIX. Mediana de dosis que produjo resultado positivo en la PODCCP en los grupos desensibilización de bajo riesgo de alto riesgo

Resultado desensibilización	Bajo riesgo	Alto riesgo	p
Dosis umbral (ml)	162,5 (85,6- 162,5)	20 (2-60)	<0,001

Se calculó el RR de presentar una desensibilización de alto riesgo en los pacientes que presentaban un resultado positivo en la PODCCP con dosis menores o iguales a 20 ml el RR fue de 2,33 (IC 95%: 1,27-4,27).

Es decir los pacientes que al inicio del estudio presentaron resultado positivo en la PODCCP con dosis iguales o inferiores a 20ml, presentaban un 2,33 veces más de probabilidades de pertenecer al grupo de pacientes con desensibilización de alto riesgo, que los que presentaban reacciones en la PODCCP con dosis superiores.

Según los resultados de nuestro estudio, presentar una PODCCP positiva con dosis iguales o inferiores a 20 ml se comporta como factor de riesgo para la desensibilización.

6.7 RESULTADOS: RELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS EN LA PODCCP CON EL RESULTADO DE LA DESENSIBILIZACIÓN.

6.7.1 Manifestaciones cutáneas

La mediana del número de reacciones durante la desensibilización en los pacientes que presentaron manifestaciones cutáneas como síntomas en la PODCCP fue de 8,5 reacciones (RIQ: 0-18) a lo largo del tratamiento, frente 6 reacciones (RIQ: 2-8,5) a lo largo del tratamiento en aquellos pacientes que no presentaron manifestaciones cutáneas como síntomas en la PODCCP ($p=0,44$).

En cuanto a la duración, la mediana de la duración fue de 8 semanas (RIQ: 5,25-14,25) en los pacientes que presentaron manifestaciones cutáneas, frente a 7 semanas (RIQ: 5-12) en aquellos que no las presentaron ($p=0,72$).

Respecto a la premedicación, los pacientes que presentaron manifestaciones cutáneas como síntomas en la PODCCP precisaron premedicación en un 58,3% de los casos, frente a un 41,6% que no la precisaron ($p=0,6$).

No se encontraron diferencias significativas respecto al número de reacciones, duración del protocolo ni respecto a la necesidad de premedicación entre los pacientes que presentaron como manifestación clínica en la PODCCP síntomas cutáneos y los que no.

Presentar o no síntomas cutáneos como manifestación clínica en la PODCCP no se relacionó con peor evolución durante la desensibilización.

6.7.2 Conjuntivitis

Los pacientes que presentaron conjuntivitis, como manifestación clínica en la PODCCP, presentaron una mediana del número de reacciones de 6 (RIQ: 2-7) frente a una mediana de 8,5 reacciones (RIQ: 0,5-17,5) en los pacientes que no presentaron conjuntivitis como manifestación clínica en la provocación ($p=0,25$).

Respecto a la duración, la mediana de la duración del tratamiento para los pacientes que presentaron conjuntivitis como manifestación clínica en la provocación fue de 7 semanas (RIQ: 5-9,5), frente a 8,5 (RIQ: 5,25-14,74) en los que no presentaron conjuntivitis. ($p=0,25$).

Precisaron premedicación el 55,6% de los pacientes que presentaron conjuntivitis como manifestación clínica en la provocación y el 62,5% de los que no la presentaron ($p=1$).

Presentar conjuntivitis como manifestación clínica en la PODCCP no se asoció a peor resultado en la desensibilización.

6.7.3 Rinitis

Respecto a la rinitis los pacientes que presentaron rinitis como manifestación clínica en la PODCCP, presentaron una mediana de la duración del tratamiento hasta alcanzar la dosis de 200ml de 7 semanas (RIQ:5-12), una mediana de del número de reacciones de 6 (RIQ:1-8) y necesitaron premedicación en un 53,3% de los casos para alcanzar la tolerancia a 200ml.

Los pacientes que no presentaron síntomas de rinitis en las PODCCP tuvieron una mediana de la duración del tratamiento de 8,5 semanas (RIQ: 5,75-15) ($p=0,35$), una mediana de del número de reacciones hasta alcanzar la tolerancia a 200ml de 10,5 (RIQ:1,5-17,75) ($p=0,35$) y necesidad de premedicación en un 70% ($p= 0,678$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Presentar rinitis como manifestación clínica en la PODCCP no se asoció a peor resultado en la desensibilización.

6.7.4 Manifestaciones digestivas

Respecto a la duración, la mediana de la duración fue de 7,5 semanas (RIQ: 5,25-12), para aquellos pacientes que presentaron síntomas digestivos como manifestación clínica en la PODCCP y de 8 semanas (RIQ:4,5-12,5), para aquellos que no la presentaron ($p= 0,82$).

La mediana del número de reacciones a lo largo del tratamiento en los pacientes con síntomas digestivos en la PODCCP fue 6,5 reacciones (RIQ:2-11,5) y de 7 reacciones (RIQ:0-15), en aquellos que no presentaron síntomas digestivos en la PODCCP ($p=0,97$).

Las diferencias respecto al número de reacciones y mediana de la duración no resultaron significativas.

En cuanto a los síntomas digestivos, el 62,5% de los pacientes que presentaron síntomas digestivos en la PODCCP precisaron premedicación para alcanzar la tolerancia a 200 ml de leche mientras sólo el 37,5% de los que no los presentaron la precisaron ($p=1$) (diferencia no estadísticamente significativa).

Las manifestaciones digestivas en la PODCCP no se relacionaron con peor evolución durante la desensibilización.

6.7.5 Broncoespasmo

El broncoespasmo como manifestación clínica en la PODCCP se relacionó con mayor duración del protocolo, 13 semanas (RIQ:10.5-15) en los pacientes que presentaron BE frente a 6 (RIQ:5-8.5) en los que no lo presentaron ($p=0.001$) y con un mayor número de reacciones durante la desensibilización, mediana de 13.5 reacciones (RIQ:7.2-19.5) en los pacientes que presentaron BE como manifestación clínica en la provocación frente a 3 reacciones (RIQ:0-8) en los que no lo presentaron ($p=0.008$), ambos resultados estadísticamente significativos. Datos representados en la figura 26.

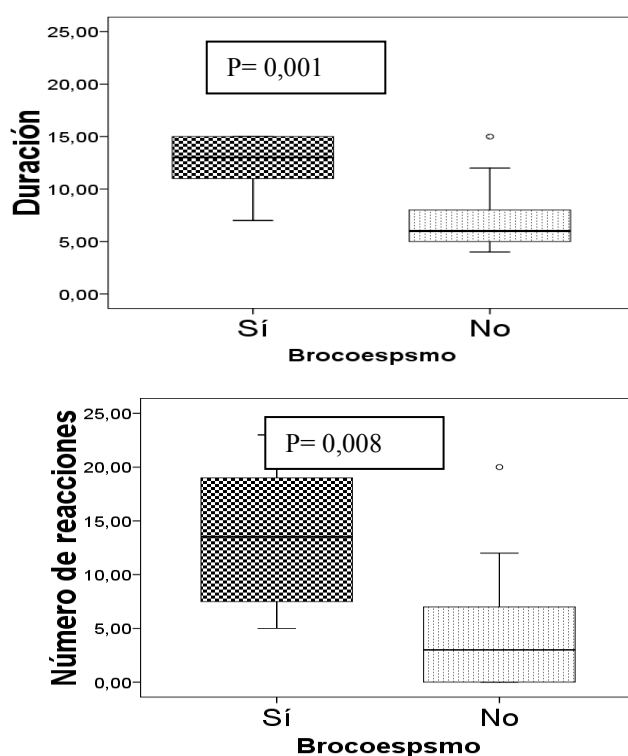


Figura 26. Mediana de la duración y del número de reacciones en los pacientes que presentaron broncoespasmo como síntomas en la PODCCP

El 100% de los pacientes que presentaron BE en la provocación precisó premedicación para alcanzar la tolerancia a la dosis de 200ml, 50% sólo antihistamínico y 50% antihistamínico más corticoide. Mientras que sólo el 43% de los pacientes que no presentaron broncoespasmo precisaron premedicación.

Presentar BE como manifestación clínica en la PODCCP al inicio de la desensibilización se asoció con peor evolución del tratamiento.

Los pacientes que presentaron broncoespasmo al inicio del protocolo, presentaron mayor número de reacciones y mayor duración del tratamiento (ambas significativas) que los que no lo presentaron.

Además todos los pacientes que presentan broncoespasmo al inicio del tratamiento precisan premedicación para alcanzar la tolerancia a 200ml de leche.

6.7.5.1 Relación del BE con el resultado de la desensibilización.

La relación entre el resultado de la desensibilización bajo o alto riesgo, y el broncoespasmo como manifestación clínica en la PODCCP se representa en la tabla XX.

Tabla XX: Relación del BE con el resultado de la desensibilización.

Resultado desensibilización	Bajo riesgo	Alto riesgo	p
% de pacientes con BE	0	100%	0,026

Se calculó el RR de formar parte del grupo de desensibilización de alto riesgo en los pacientes que presentaban BE como manifestación clínica en la PODCCP.

El RR fue de 1,889 (IC 95%: 1,20-2,97).

Los pacientes que presentaron BE como manifestación clínica en la PODCCP presentan 1,8 veces más probabilidades de pertenecer al grupo de alto riesgo en la desensibilización, que aquellos que no presentan BE en la PODCCP.

Por lo tanto, según los resultados de nuestro estudio, presentar BE como manifestación clínica en la PODCCP se comporta como un factor de riesgo para la evolución de la desensibilización.

6.8 RESULTADOS: EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS EN PRICK, IgE ESPECÍFICA E IgG₄ TRAS LA DESENSIBILIZACIÓN .

6.8.1 Evolución del Prick test

6.8.1.1 Grupo activo

En el grupo activo la mediana del tamaño de la prueba cutánea en prick al inicio del protocolo fue de 6 mm (RIQ: 5-9) para leche, 5 mm (RIQ: 5-8,5) para caseína, 7mm (RIQ: 5-10) para ALA y 7,5 mm (RIQ: 6-9,5) para BLG.

Inmediatamente tras finalizar la desensibilización, (tras alcanzar la tolerancia a la dosis de 200ml de leche), el tamaño de la prueba cutánea en prick fue 4,75 mm (RIQ: 2,25-7,5) para leche, 4 mm (RIQ: 2,25-7,5) para caseína, 4,5mm (RIQ: 3-6,25) para ALA y 5,5 mm (RIQ: 3,87-9) para BLG.

No se encontraron diferencias significativas entre al tamaño del prick al inicio del protocolo y el tamaño del prick inmediatamente tras alcanzar la tolerancia a 200ml.

Sin embargo a los 6 meses de mantenimiento con toma diaria de 200ml de leche, se observa una disminución de la mediana del tamaño de la prueba cutánea en prick para, leche 4mm (RIQ: 0-7) y caseína 3,5mm (RIQ: 0-6,5) estadísticamente significativa respecto al tamaño de la prueba al inicio del protocolo (p: 0,014 y 0,02 respectivamente).

Esta disminución aumenta a los 12 meses, presentando unos valores de prick para, leche 4mm (RIQ 0-6) y caseína 0mm (RIQ 0- 4,75) que continúa siendo significativa .

A los 24 meses se mantienen las diferencias.

Respecto a ALA y BLG, la mediana para el prick test al inicio del protocolo fue de 7mm (RIQ:5-10) para ALA y 7,5mm (RIQ:6-9,5) para BLG, tras alcanzar la tolerancia a 200 ml la mediana fue de 4,5mm (RIQ:3-6,25) para ALA y 5,5mm (RIQ:3,87-9) para BLG, disminución no fue significativa.

A lo largo del seguimiento se observa también una disminución en el diámetro medio del tamaño de la prueba cutánea para ambas proteínas, que se hace significativa para BLG a los 6 meses 2,5mm (RIQ: 0-6,2) (p=0,001) y a los 12 meses para ALA 0mm (4-6,37) (p=0,019).

Los resultados de los valores del prick en el grupo activo a lo largo del seguimiento se recogen en la tabla XXI. La significación de estos cambios se observan en la tabla XXII.

Tabla XXI. valores de prick en el grupo activo a lo largo del seguimiento

GRUPO ACTIVO	Inicio (0)	Tras tratamiento (1)	6 meses (6)	12 meses (12)	24 meses (24)
Prick test (mm)	mediana RIQ	mediana RIQ	mediana RIQ	mediana RIQ	mediana RIQ
Leche	6 (5-9)	4,75 (2,25-7,5)	4 (0-7)	4 (0-6)	3 (0-5)
Caseína	5(5-8,5)	4 (2,25-5,62)	3,5 (0-6,25)	0 (0-4,75)	3 (0-5)
ALA	7 (5-10)	4,5 (3-6,25)	6 (2,75-9)	0 (4-6,37)	4 (0-5,5,5)
BLG	7,5 (6-9,5)	5,5 (3,87-9)	2,5 (0-6,2)	4 (0-5,87)	1,5 (0-6)

Tabla XXII. Significación de los cambios en el tamaño de prueba cutánea en prick a lo largo del seguimiento en el grupo activo

ACTIVO	0-1	0-6	0-12	0-24
Prick test (mm)				
Leche	p=1	p=0,014	p=0,07	p<0,001
Caseína	p=0,47	p=0,022	p<0,001	p<0,001
ALA	p=0,48	p=0,47	p=0,019	p=0,008
BLG	p=0,72	p=0,001	p<0,001	p<0,001

0-1: Diferencia entre el resultado del prick basal e inmediatamente tras la tolerancia a 200ml.

0-6: Diferencia entre resultado del prick basal y a los 6 meses de seguimiento.

0-12: Diferencia entre resultado del prick basal y a los 12 meses de seguimiento.

0-24: Diferencia entre resultado del prick basal y a los 24 meses de seguimiento.

Por lo tanto a lo largo del seguimiento, no se observaron cambios significativos en el tamaño de la prueba cutánea para leche ni ninguna de las proteínas ALA, BLG y caseína entre el inicio del estudio y los valores de prueba cutánea inmediatamente tras la desensibilización.

Sin embargo a los 6 meses de mantenimiento con 200ml se observa una disminución de la mediana prick para, leche y caseína estadísticamente significativa respecto a los valores iniciales que se mantiene a los 12 y 24 meses. Para la BLG la diferencia se hace significativa a los 6 meses y aumenta a lo largo del seguimiento y para ALA, se hace significativa a los 12 meses y se mantiene en el tiempo. Datos representados en las figura 27.

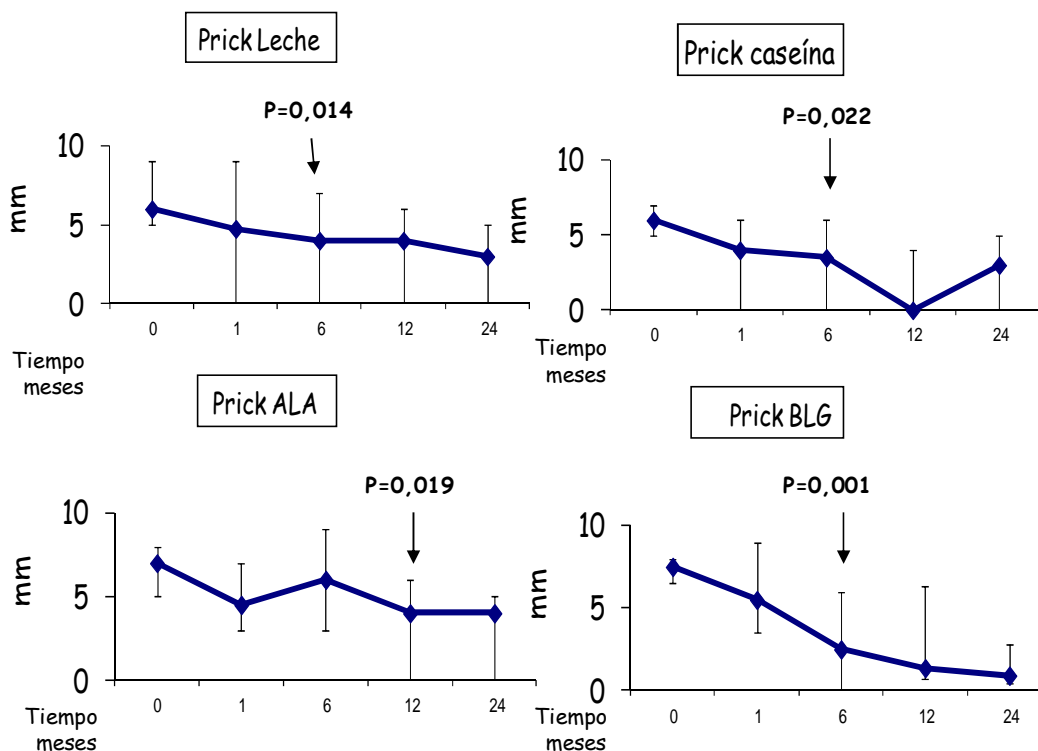


Figura 27: Evolución de la mediana del prick en el grupo activo a lo largo del seguimiento.

6.8.1.2 Grupo control

En el grupo control el tamaño de la prueba cutánea al inicio del tratamiento fue de 5mm (RIQ:1,5-6,75) para leche, 4mm (RIQ:0-7) para caseína, 6mm (RIQ:4,5-6,75) para ALA y 7mm (RIQ:2,5-8,5) para BLG, los resultados en la evolución del tamaño de prueba cutánea y su significación estadística a lo largo del seguimiento a 12 y 24 meses se reflejan en las tablas XXIII y XXIV

Tabla: XXIII. Valores de prick en el grupo control a lo largo del seguimiento

CONTROL	Inicio	12 meses	24 meses
Prick test (mm)	mediana RIQ	mediana RIQ	mediana RIQ
Leche	5 (1,5-6,75)	5,75 (3-10)	8 (6,5-13,25)
Caseína	4 (0-7)	6 (2,25-12,12)	7 (5,5-8,25)
ALA	6 (4,5-6,75)	7,2 (4,5-10,62)	6 (5,5-12)
BLG	7 (2,5-8,5)	6,5 (4,75-8,5)	7 (6-11,5)

Tabla XXIV: Significación de los cambios en el tamaño de prueba cutánea en prick a lo largo del seguimiento en el grupo control

CONTROL	0-12	0-24
Prick test (mm)		
Leche	p=0,352	p=0,068
Caseína	p=0,246	p=0,66
ALA	p=0,262	p=0,461
BLG	p=0,514	p=0,141

0-12: Diferencia entre resultado del prick basal y a los 12 meses de seguimiento.

0-24: Diferencia entre resultado del prick basal y a los 24 meses de seguimiento.

En el grupo control, que siguió la evolución natural de la alergia, no se encontraron sin embargo, diferencias estadísticamente significativas en las pruebas cutáneas a lo largo del seguimiento (tabla XXIV).

6.8.1.3 Diferencias entre grupo activo y control.

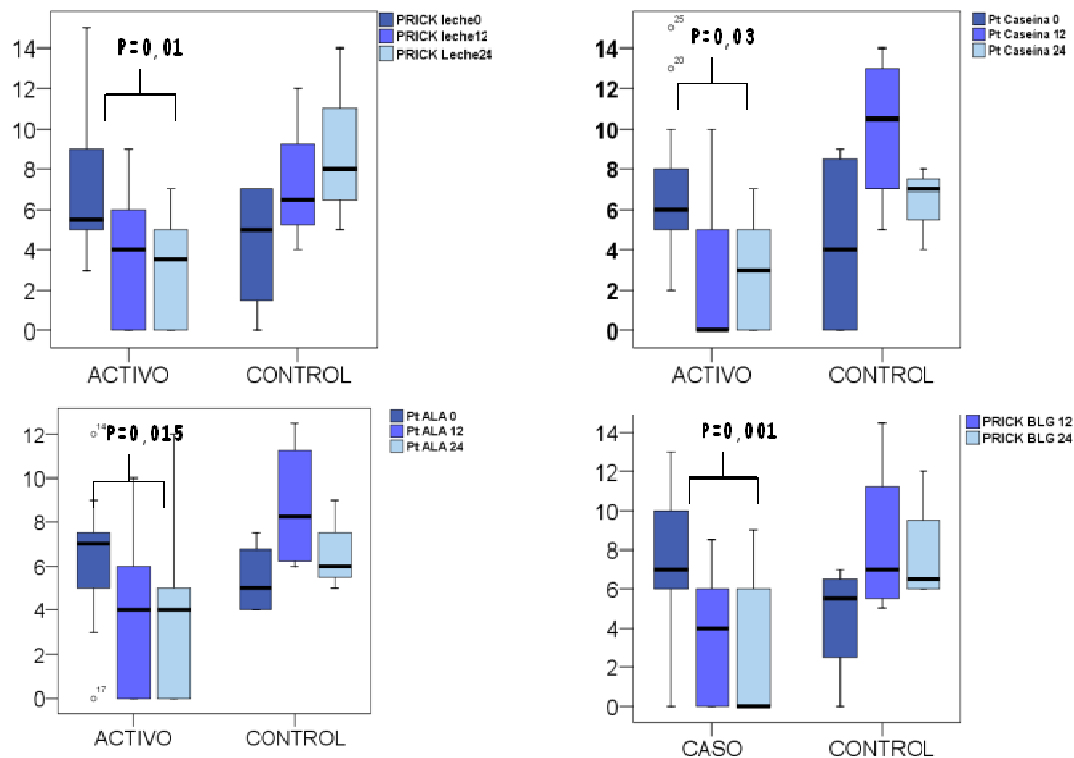


Figura 28. Significación de los cambios en el prick a lo largo del seguimiento en grupo activo y control

0: Resultado del prick basal.

12: Resultado del prick a los 12 meses de seguimiento.

24: Resultado del prick a los 24 meses de seguimiento.

En el grupo activo, pacientes tratados, se observa una disminución estadísticamente significativa en la mediana del prick para leche, Caseína, ALA y BLG a lo largo del seguimiento.

Estos cambios no se observan sin embargo en el grupo de los pacientes que no siguieron tratamiento. Se calculó la diferencia absoluta entre ambos grupos y se obtuvo un resultado significativo, por lo que se puede concluir que estos cambios son debidos a la intervención.

6.8.2 Evolución en el Prick-prick

6.8.2.1 Grupo activo

En el grupo activo se observa una disminución progresiva del tamaño de prueba cutánea en prick-prick a lo largo del seguimiento para todas las diluciones. Los valores de la mediana del prick-prick en el grupo activo se representan en la tabla XXV.

Tabla XXV: Valores de prick-prick en el grupo activo a lo largo del seguimiento

GRUPO ACTIVO	Inicio (0)	Tras tratamiento (1)	6 meses (6)	12 meses (12)	24 meses (24)
Prick-Prick (mm)	mediana (RIQ)	mediana (RIQ)	mediana (RIQ)	mediana (RIQ)	mediana (RIQ)
1/1	9 (7-10,5)	6,5 (5,87-7,5)	6 (3-7,5)	5 (4-6)	4,25 (0-6)
1/10	7 (6-9)	4,5 (3,75- 6)	4 (2,75-6)	4 (0-5)	3 (0-4,5)
1/100	5 (3-6,5)	3 (0-3,37)	3 (0-4,2)	0 (0-3)	0 (0-4)
1/1000	4 (0,5-59)	0(0-3)	0 (0-0)	0(0-0)	0 (0-0)

No se observan cambios significativos en la mediana del prick-prick inmediatamente tras finalizar el tratamiento, sin embargo a los 6 meses la disminución se hace significativa para las diluciones 1/1, 1/10 y 1/1000. Las diferencias respecto al tamaño del prick-prick a la dilución 1/100 se hacen significativas a los 12 meses. Todos estos cambios se mantienen a los 24 meses. Datos reflejados en la tabla XXVI.

Tabla XXVI: Significación de los cambios en el tamaño de prueba cutánea en prick –prick a lo largo del seguimiento en el grupo activo.

ACTIVO	0-1	0-6	0-12	0-24
Prick test (mm)				
1/	p=0,19	p=0,006	p=0,019	p<0,001
/10	p=0,051	p=0,01	p<0,001	p<0,001
1/100	p=0,121	p=0,10	p=0,001	p<0,001
1/1000	p=0,20	p=0,003	p<0,002	p<0,001

0-1, Diferencia entre el resultado del prick basal e inmediatamente tras la tolerancia a 200ml.

0-6, Diferencia entre resultado del prick basal y a los 6 meses de seguimiento.

0-12: Diferencia entre resultado del prick basal y a los 12 meses de seguimiento.

0-24: Diferencia entre resultado del prick basal y a los 24 meses de seguimiento.

6.8.2.2 Grupo control

El prick-prick no se llevo a cabo en las revisiones en los pacientes que formaban parte del grupo control por lo que respecto a esta variable no se pueden establecer comparaciones entre el grupo activo y el grupo control.

6.8.3 Evolución de la IgE total

6.8.3.1 Grupo activo

Respecto a la IgE total, en el grupo activo la mediana de la IgE total al inicio del estudio fue de 184 kU/L (RIQ: 70-410). A lo largo del seguimiento la IgE total en el grupo activo tiene tendencia a aumentar y aunque este aumento se hace significativo a los 12 meses no se mantiene a los 24 meses de mantenimiento con dosis de 200 ml.

Los datos de la mediana de la IgE total en el grupo activo a lo largo del seguimiento se recogen en la tabla XXVII. La significación de los cambios se observa en la tabla XXVIII.

Tabla XXVII: Valores de la IgE en el grupo activo a lo largo del seguimiento

GRUPO ACTIVO	Inicio (0)	Tras tratamiento (1)	6 meses (6)	12 meses (12)	24 meses (24)
IgE total kU/l Mediana (RIQ)	184 (70-410)	168 (85-786)	190 (64-515)	145 (51,2-526)	234 (58,5-605)

Tabla XXVIII: Significación de los cambios en los valores de IgE total a lo largo del seguimiento en el grupo activo

GRUPO ACTIVO	(0-1)	(0-6)	(0-12)	(0-24)
IgE total kU/l	p=0,42	p=0,135	p=0,054	p=0,149

0-1: Diferencia entre el resultado del IgE total basal e inmediatamente tras la tolerancia a 200ml.

0-6: Diferencia entre resultado del IgE total basal y a los 6 meses de seguimiento.

0-12: Diferencia entre resultado del IgE total basal y a los 12 meses de seguimiento.

0-24: Diferencia entre resultado del IgE total basal y a los 24 meses de seguimiento.

6.8.3.2 Grupo control

En el grupo control al inicio del estudio la mediana de la IgE total fue de 154 kU/L (RIQ: 108-391). Se observa a lo largo del seguimiento un aumento de la IgE total a los 12 meses, que se mantiene durante el seguimiento, alcanzando a los 24 meses valores e IgE total de 363 kU/L (RIQ: 167-452) (tabla XXIX). Resultados no significativos (tabla XXX).

Tabla XXIX: Valores de la IgE total en el grupo control a lo largo del seguimiento

GRUPO CONTROL	Inicio	12 meses	24 meses
IgE total kU/l	154 (108-391)	222 (21,37-332)	363 (167-452)

Tabla XXX: Significación de los cambios en los valores de la IgE total a lo largo del seguimiento en el grupo control

GRUPO CONTROL	(0-12)	(0-24)
IgE total kU/l	p=0,57	p=0,686

0-12: Diferencia entre resultado de IgE total basal y a los 12 meses de seguimiento.

0-24: Diferencia entre resultado de IgE total y a los 24 meses de seguimiento.

A pesar de que la IgE en ambos grupos muestra tendencia a aumentar, no se observan cambios significativos respecto a la IgE en ninguno de los grupos.

6.8.4 Evolución de la IgE específica

6.8.4.1 Grupo activo

En el grupo activo la mediana de la IgE específica al inicio del protocolo para leche fue de 9,37 kU/L (RIQ:4,02-39,75), 7,44 kU/L (RIQ:1,59-52,5) para caseína, 3 kU/L (RIQ :0,88-10,2) para ALA y 1,53 kU/L (RIQ:0,42-6,33) para BLG. Inmediatamente tras finalizar la desensibilización (tras alcanzar la tolerancia a la dosis de 200ml de leche) , la mediana de la IgE específica fue, 9,23 kU/L (RIQ : 4,03-33,3) para leche, 7,18 kU/L (RIQ:1,43-45,05) para caseína, 3,57 kU/L (RIQ 1,08- 18)) para ALA y 2,91kU/L (RIQ:0,44-10,56) kU/L para BLG, diferencias no significativas.

A los 6 meses de mantenimiento con 200ml se observa una disminución de los valores de la mediana la IgE específica para leche 7,17 kU/L (RIQ: 2,15-19,7) y caseína 3,31 kU/L (RIQ: 0,5-18,3) ($p=0,036$ y $p<0,001$ respectivamente) que aumenta a los 12 y 24 meses.

Respecto a la BLG y ALA se observa una disminución a lo largo del seguimiento que se hace significativa para BLG a los 12 meses , con valores para la mediana de la IgE específica a BLG a los 12 meses de 1,37 kU/L (RIQ:0,62-7,4) respecto a los valores al inicio del protocolo ($p= 0,033$) y significativa para ALA a los 24 meses ,con valores de IgE específica a ALA a los 12 meses de 2,6kU/L (RIQ: 0,91-12,37) ($p =,038$) respecto a los valores de IgE específica a ALA al inicio del protocolo.

Los valores de la mediana IgE específica en el grupo activo a lo largo del seguimiento de recogen en la tabla XXXI .La significación de estos cambios en la tabla XXXII.

Tabla XXXI: Valores de la IgE específica en el grupo activo a lo largo del seguimiento

GRUPO ACTIVO	Inicio (0)	Tras tratamiento (1)	6 meses (6)	12 meses (12)	24 meses (24)
IgE leche kU/l mediana RIQ	9,37 (4,02-39,75)	9,23 (4,03-33,3)	7,17 (2,15-19,7)	4,75 (2,09-15,75)	4,59 (1,66-7,61)
IgE Caseína kU/l mediana RIQ	7,44 (1,59-52,5)	7,18 (1,43-45,05)	3,31 (0,5-18,3)	2,23 (0,36-12,6)	1,98 (0,44-3,03)
IgE ALA kU/l mediana RIQ	3 (0,88-10,2)	3,57 (1,08-18)	3,60 (0,85-13,7)	2,6 (0,91-12,37)	1,07 (0,49-7,37)
IgE BLG kU/l mediana RIQ	1,53 (0,42-6,33)	2,91 (0,44-10,56)	1,55 (0,45-7,39)	1,37 (0,62-7,4)	0,91 (0,37-3,63)

Tabla XXXII: Significación de los cambios en los valores de IgE específica a lo largo del seguimiento en el grupo activo

ACTIVO	0-1	0-6	0-12	0-24
IgE kU/l				
Leche	p=0,78	p=0,036	p=0,001	p=0,001
Caseína	p=0,08	p<0,001	p<0,001	p<0,001
ALA	p=0,15	p=0,56	p=0,038	p=0,01
BLG	p=0,50	p=0,30	p=0,033	p=0,06

0-1: Diferencia entre el resultado del IgE específica basal e inmediatamente tras la tolerancia a 200ml.

0-6: Diferencia entre resultado del IgE específica basal y a los 6 meses de seguimiento.

0-12: Diferencia entre resultado del IgE específica basal y a los 12 meses de seguimiento.

0-24: Diferencia entre resultado del IgE específica basal y a los 24 meses de seguimiento.

La IgE específica para leche, disminuye de forma significativa en el grupo activo al 6 mes y esta disminución aumenta a lo largo del seguimiento, a los 12 y 24 meses. Para la IgE específica a Caseína, se observa una disminución estadísticamente significativa a los 6 meses de mantenimiento que se mantiene durante el seguimiento posterior. Respecto a ALA y BLG, se observa también una disminución a lo largo del seguimiento que se hace significativa para BLG a los 12 meses y que aumenta a lo largo del seguimiento y para ALA la disminución se hace significativa a los 24 meses (datos reflejados en las figura 29).

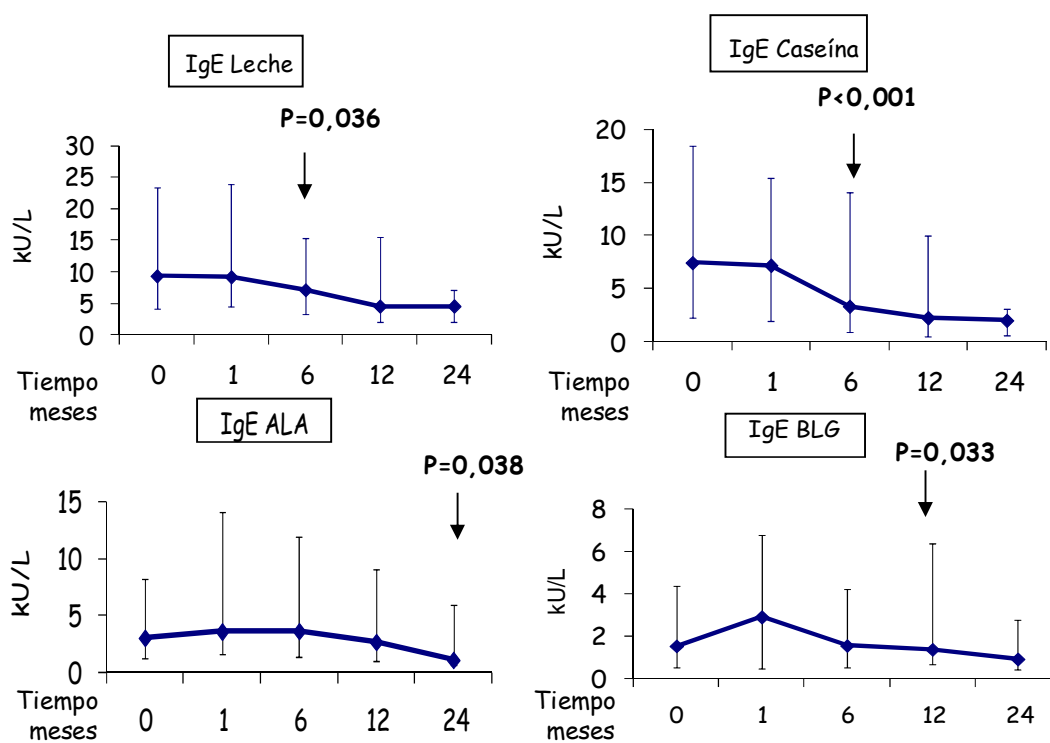


Figura 29. Evolución de la mediana de la IgE específica en el grupo activo a lo largo del seguimiento.

6.8.4.2 Grupo control

En el grupo control los valores iniciales de IgE específica fueron 15 kU/L (RIQ: 3,75-47,95), para leche , 6,06 (RIQ:1,46-51,80) para Caseína , 3,33 (RIQ:1,7-9,6) para ALA y 1,30 (RIQ: 0,48-6,47) para BLG. A lo largo del seguimiento la mediana de la IgE específica para Leche, caseína ALA y BLG aumentan, al contrario de lo que ocurre en el grupo activo, y sin alcanzar significación estadística.

Los valores de la mediana IgE específica en el grupo control a lo largo del seguimiento de recogen en la tabla XXXIII y la significación estadística de estos cambios en la tabla XXXIV.

Tabla XXXIII: Valores de la IgE específica en el grupo control a lo largo del seguimiento

GRUPO CONTROL	Inicio	12 meses	24 meses
IgE leche kU/l mediana RIQ	15 (3,75-47,95)	11,48 (0,85-47,40)	23 (6,49-63)
IgE Caseína kU/l mediana RIQ	6,06 (1,46-51,80)	8,62 (0,35-60,45)	15,4 (5,01-73,1)
IgE ALA kU/l mediana RIQ	3,33 (1,7-9,6)	2,34 (0,35-7,17)	5 (1,89-20,38)
IgE BLG kU/l mediana RIQ	1,30 (0,48-6,47)	0,74 (0,35-5,50)	1,51 (0,6-11,84)

Tabla XXXIV: Significación de los cambios en los valores de IgE específica a lo largo del seguimiento en el grupo control

CONTROL	0-12	0-24
IgE kU/l		
Leche	p=0,169	p=0,893
Caseína	p=0,721	p=0,345
ALA	p=0,386	p=0,686
BLG	p=0,139	p=0,197

0-12: Diferencia entre resultado del IgE específica basal y a los 12 meses de seguimiento.

0-24: Diferencia entre resultado del IgE específica basal y a los 24 meses de seguimiento.

6.8.4.3 Diferencias entre grupo activo y grupo control.

En la figura 30 se representan las medianas de la IgE específica al año y dos años de seguimiento tanto en grupo activo como en el grupo control, así como la significación estadística en el grupo activo.

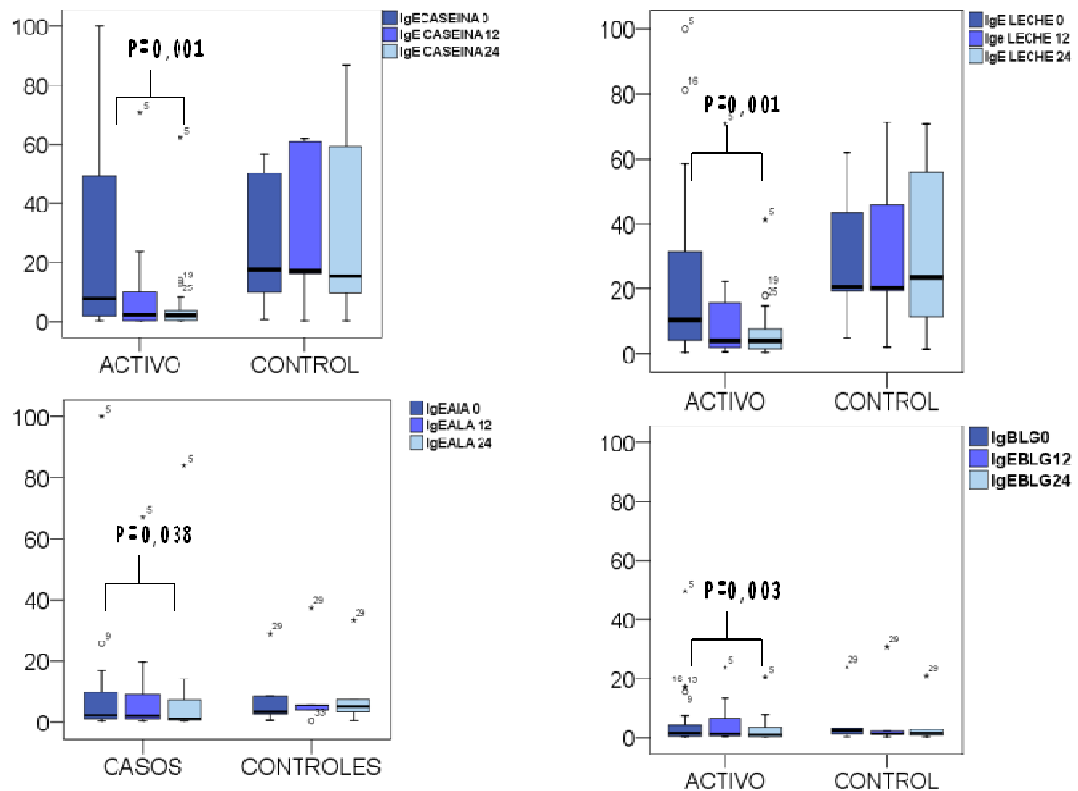


Figura 30. Significación de los cambios en la IgE específica en el seguimiento en el grupo activo y grupo control.

0: Resultado de IgE específica basal.

12: Resultado de IgE específica a los 12 meses de seguimiento.

24: Resultado de IgE específica a los 24 meses de seguimiento.

En el grupo activo, pacientes tratados, se observa una disminución estadísticamente significativa en la mediana de la IgE específica para leche, caseína, ALA y BLG a lo largo del seguimiento. En el grupo control no se observaron cambios significativos en la mediana de la IgE específica a lo largo del seguimiento. Se calculó la diferencia absoluta entre ambos grupos y se obtuvo un resultado significativo, por lo que se puede concluir que estos cambios son debidos a la intervención.

6.8.5 Evolución de la IgG₄ específica.

6.8.5.1 Grupo activo

En el grupo activo la mediana de la IgG₄ específica al inicio del protocolo fue de 18,7 mgA/I; (RIQ: 15,22-22,25) para leche, 2,1 mgA/I; (RIQ: 0,52-5,06) para caseína, 0,84 mgA/I; (RIQ: 0,23-2,62) para ALA y 0,95 mgA/I; (RIQ: 0,09-1,83) para BLG. Inmediatamente tras finalizar la desensibilización (tras alcanzar la tolerancia a la dosis de 200ml de leche), los valores de la mediana de IgG₄ específica fueron 26,5 mgA/I (RIQ: 16,5-30,3) para leche, 8,09 mgA/I (RIQ: 1,28-17,6) para caseína, 4,49 mgA/I (RIQ: 1,08-12) para ALA y 3,39 mgA/I (RIQ: 0,26-14,15) para BLG, diferencias todas ellas significativas.

Este incremento que aumenta a los 6 meses y se mantiene a lo largo del seguimiento

Los valores de IgG₄ específica a lo largo del seguimiento en el grupo activo se recogen en la tabla XXXVI, y la significación de estos cambios en la tabla XXXV.

Tabla XXXV: Valores de la IgG₄ específica en el grupo activo a lo largo del seguimiento.

GRUPO ACTIVO	Inicio (0)	Tras tratamiento (1)	6 meses (6)	12 meses (12)	24 meses (24)
IgG₄ leche mgA/I Mediana (RIQ)	18,7 (15-22,25)	26,5 (16,5-30)	30 (21,4-30)	30 (22,77-30)	30 (19,1-30)
IgG₄ Caseína mgA/I Mediana (RIQ)	2,11 (0,52-5,06)	8,09 (1,28-17,6)	16 (6,56-30)	20 (4,95-30)	30 (5,58-30)
IgG₄ ALA mgA/I Mediana (RIQ)	0,84 (0,23-2,62)	4,49 (1,08-12)	30 (4,25-30)	25,5 (6,22-30)	30 (3,94-30)
IgG₄ BLG mgA/I Mediana (RIQ)	0,95 (0,09-1,83)	3,93 (0,26-14,15)	19,4 (2,42-30)	17,65 (2,9-30)	30 (3,59-30)

Tabla XXXVI. Significación de los cambios en los valores de IgG₄ específica a lo largo del seguimiento en el grupo activo.

ACTIVO	0-1	0-6	0-12	0-24
IgG ₄ mgA/l				
Leche	p=0,01	p<0,001	p=0,003	p=0,123
Caseína	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,006
ALA	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,003
BLG	p=0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,005

0-1: Diferencia entre el resultado del IgG₄ específica basal e inmediatamente tras la tolerancia a 200ml.

0-6: Diferencia entre resultado del IgG₄ específica basal y a los 6 meses de seguimiento.

0-12: Diferencia entre resultado del IgG₄ específica basal y a los 12 meses de seguimiento.

0-24: Diferencia entre resultado del IgG₄ específica basal y a los 24 meses de seguimiento.

En el grupo activo se observa inmediatamente tras alcanzar la tolerancia a 200ml de leche, un aumento significativo de la IgG₄ específica para leche y todas las proteínas de la leche que se mantiene a lo largo del seguimiento. Datos representados en la figura 31.

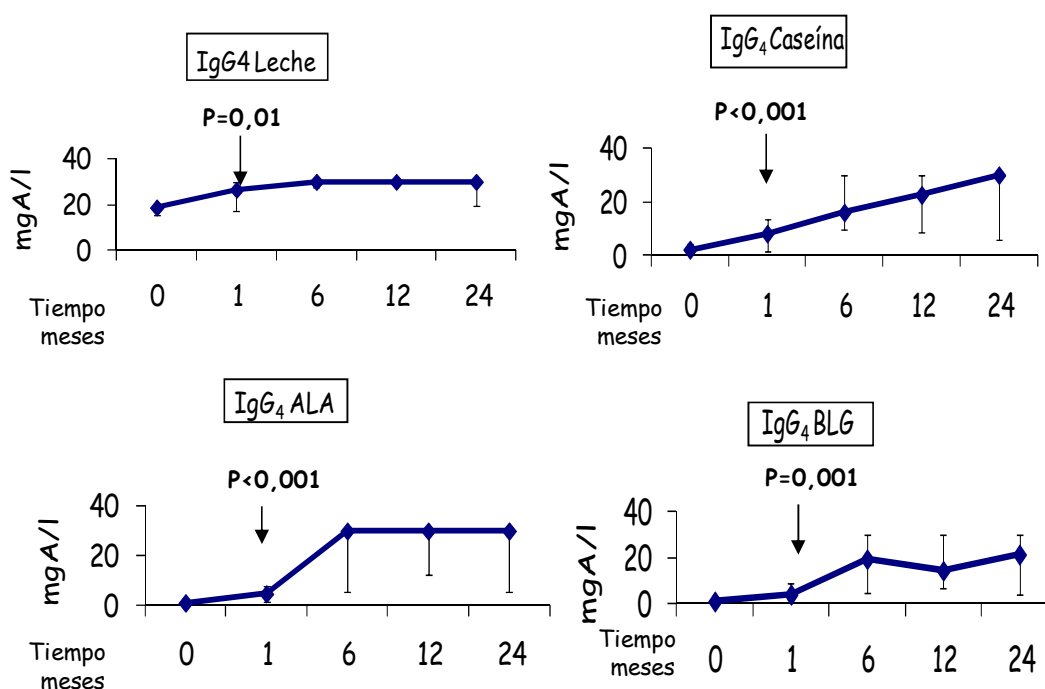


Figura 31: Evolución de la mediana de la IgG₄ específica en el grupo activo a lo largo del seguimiento.

6.8.5.2 Grupo control

En el grupo control los valores de la mediana para la IgG₄ a lo largo del seguimiento en se observan en la tabla XXXVII Y la significación estadística de estos cambios en la tabla XXXVIII.

Tabla XXXVII: Valores de la IgG₄ específica en el grupo control a lo largo del seguimiento.

GRUPO CONTROL	Inicio	12 meses	24 meses
IgG₄ leche mgA/I Mediana (RIQ)	16,45 (13,77-19,8)	14,75 (12,57-20,8)	13 (9,2-25,5)
IgG₄ Caseína mgA/I Mediana (RIQ)	2,74 (1,51-5,88)	2,13 (0,78-5,74)	2,78 (1,34-8,2)
IgG₄ ALA mgA/I Mediana (RIQ)	1,05 (0,5-2,54)	1,2 (0,36-4,7)	1,39 (0,5- 7)
IgG₄ BLG mgA/I Mediana (RIQ)	2,74 (1,51-5,88)	1,31 (0,24-1,78)	1,26 (0,27-2,01)

Tabla XXXVIII: Significación de los cambios en los valores de IgG₄ específica a lo largo del seguimiento en el grupo control

CONTROL	0-12	0-24
IgG₄ mgA/I		
Leche	p=0,35	p=0,08
Caseína	p=0,64	p=0,68
ALA	p =0,59	p=0,22
BLG	p =0,87	p=0,34

0-12: Diferencia entre resultado del IgG₄ específica basal y a los 12 meses de seguimiento.

0-24: Diferencia entre resultado del IgG₄ específica basal y a los 24 meses de seguimiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la evolución de los valores de la IgG₄ en ningún momento del seguimiento en el grupo control.

6.8.5.3 Diferencia entre grupo activo y grupo control

En la figura 32 se representan las medianas de la IgG₄ específica al año y dos años de seguimiento tanto en grupo activo como en el grupo control, así como la significación estadística en el grupo activo.

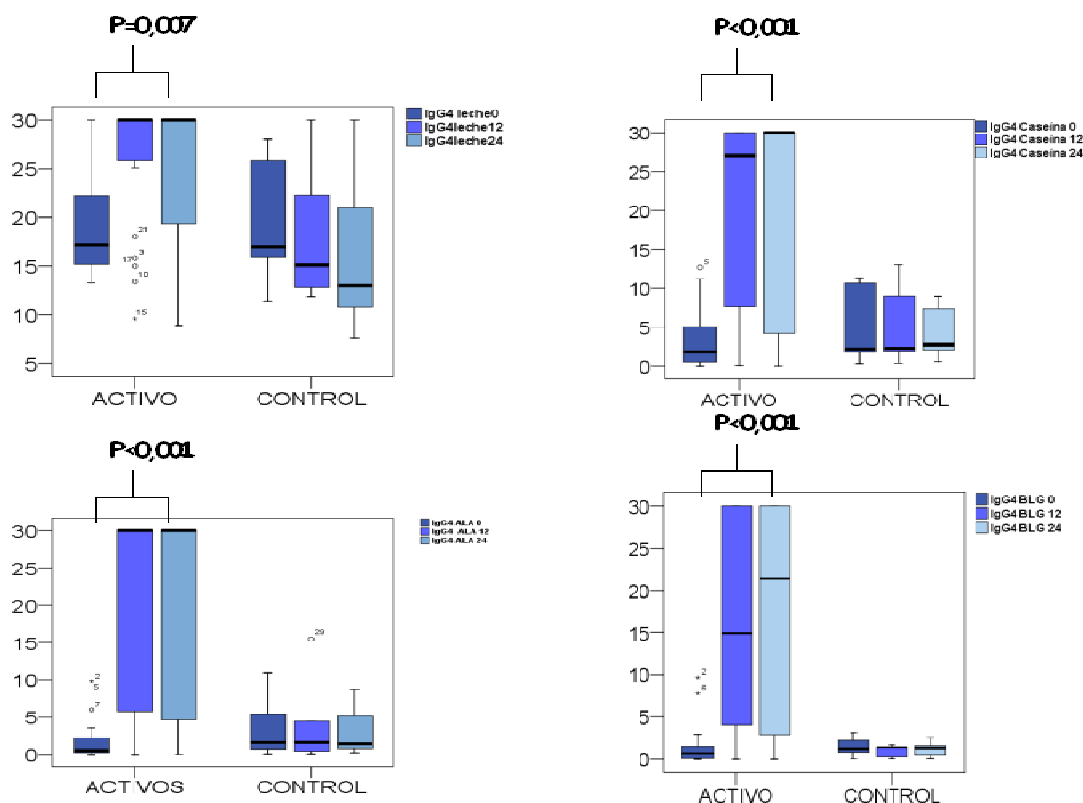


Figura 32: Significación de cambios en IgG₄ específica el seguimiento

0: Resultado de IgG₄ específica basal.

12: Resultado de IgG₄ específica a los 12 meses de seguimiento.

24: Resultado de IgG₄ específica a los 24 meses de seguimiento.

En el grupo activo, pacientes tratados, se observa un aumento estadísticamente significativo en la mediana de la IgG₄ específica para leche, caseína, ALA y BLG a lo largo del seguimiento, estos cambios no se observan en el grupo de los pacientes que no siguieron tratamiento. Se calculó la diferencia absoluta entre ambos grupos y se obtuvo un resultado significativo, por lo que se puede concluir que estos cambios son debidos a la intervención.

CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN

CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN.

En los últimos años se ha producido un incremento gradual del conocimiento en el campo de la alergia a los alimentos, lo que ha llevado al desarrollo de nuevos tratamientos como la desensibilización o IOT que ha supuesto un gran avance como alternativa de tratamiento en los pacientes con alergia alimentaria.

La desensibilización se define como el “aumento en la dosis umbral capaz de producir síntomas alérgicos tras la toma del alimento”.⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾

Los resultados respecto a la eficacia de la desensibilización, son positivos en la mayoría de los trabajos aunque como se ha expuesto previamente existen importantes diferencias entre ellos.^(118;119)

La tasa de éxito del tratamiento varía de unos trabajos a otros con un rango que va desde el 90%-100%, hasta tan sólo el 36%.

Esta gran variabilidad depende fundamentalmente de las diferentes características de las poblaciones de pacientes incluidas en los estudios.

Los trabajos que incluyen pacientes con “alergia severa”, pacientes anafilácticos, como es el caso del trabajo de Longo en el que se incluyen únicamente pacientes con IgE específica a leche $\geq 85\text{kU/l}$ y reacción en la provocación con dosis bajas, los resultados de la desensibilización presenta una tasa de éxitos del 36% exclusivamente, mientras que trabajos en los que se excluyen pacientes anafilácticos, como en el caso del estudio de Morisset la tasa de éxitos aumenta hasta el 90%. De lo que se puede concluir que a mayor gravedad de la alergia peores resultados presenta el tratamiento.

Sin embargo entre los estudios en los que se excluyen pacientes con clínica grave como es el caso de los trabajos de Morisset y Skripak se encuentran también importantes diferencias en cuanto a la tasa de éxitos.

El estudio publicado por Morisset y cols en 2007, ramdomizado con grupo control, incluye 27 pacientes en el grupo activo y 30 pacientes en el grupo control, con una edad media de 2,2 años. Este estudio presenta un porcentaje de tolerancia del 90 % en el grupo activo y 60% en el grupo control.

En el estudio de Sripak y cols publicado en 2008, que incluye pacientes con una edad media de 10 años, también rabdomizado con grupo control y en el que se excluyen también pacientes anafilácticos, los resultados que se obtienen son, en el grupo activo 30,7% de pacientes con tolerancia total (pacientes que alcanzan la

dosis máxima) y 46,1% de tolerancia parcial (tolerancia a 70-250 cc) mientras que en el grupo control ningún paciente alcanzó la tolerancia.

Las diferencias en el caso de estos estudios no se deben a la gravedad inicial de los pacientes incluidos sino a la edad media de los pacientes al inicio del estudio.

En el primero, los pacientes incluidos presentan una edad media de 2,2 años, lo que incluye un porcentaje de pacientes que alcanzaran la tolerancia de forma espontánea con o sin el tratamiento, como demuestra el alto porcentaje de tolerancia en el grupo control. Mientras que en el segundo la edad media de los pacientes incluidos fue de 10 años, pacientes todos ellos en los que la alergia al alimento se puede considerar alergia persistente. A la vista de estos resultados cabe pensar que la edad de los pacientes también está directamente relacionada con los resultados de la desensibilización.

Otro de los criterios de selección de los pacientes que determina mayor o menor frecuencia de éxito del tratamiento es la forma en la que se realiza el diagnóstico inicial de “Alergia persistente a proteínas de leche de vaca”. La mayoría de los trabajos realizan al inicio provocaciones para confirmar el diagnóstico de APLV, pero algunos de ellos realizan POA (Zapatero y cols) en lugar de PODCCP, lo que puede dar lugar a errores en la clasificación inicial de los pacientes.⁽¹²⁰⁾

En nuestro trabajo la edad mínima de inclusión fueron 4 años, es decir todos ellos pacientes con alergia persistente a proteínas de leche de vaca.

Presentar en la historia clínica una reacción grave, o cifras elevadas de IgE, no fueron criterios de exclusión, es decir, no se excluyó a los pacientes anafilácticos. Si consideramos anafilaxia como la aparición rápida tras la exposición a un alérgeno potencial para el paciente de dos o más de: afectación de piel o mucosas, compromiso respiratorio, disminución de la TA, síntomas GI persistentes (según la define la guía Galaxia) , el 20% de los pacientes incluidos en nuestro estudio (pacientes 5,9,11,19 y 25) son pacientes que presentaron anafilaxia en la provocación.

Además se realizó PODCCP en todos los pacientes previo a su inclusión, lo que permitió comprobar la persistencia de la APLV en los 35 pacientes incluidos y excluir a los 9 pacientes que a pesar de presentar resultado positivo de las pruebas cutáneas y la IgE tenían resultado negativo en la PODCCP, es decir, se excluyó a los pacientes que habían alcanzado tolerancia de forma espontánea.

En cuanto a la eficacia del tratamiento, en nuestro estudio obtuvimos una tasa de éxitos del 100% en el grupo activo y se observó tolerancia espontánea únicamente en el 20% de los pacientes del grupo control en el primer año de seguimiento, de lo que se puede concluir que un 80% de los pacientes con alergia persistente a proteínas de leche de vaca mayores de 4 años se benefician del tratamiento y no habrían alcanzado la tolerancia de forma espontánea en el primer año de seguimiento.

Este resultado probablemente se deba entre otros factores al uso de premedicación y el tipo de premedicación utilizada en nuestro protocolo.

Estudios previos publicados han utilizado premedicación durante el tratamiento, algunos la incluyen desde el inicio, otros la inician únicamente si es necesario a lo largo del proceso y otros realizan el tratamiento sin premedicación y en el caso de que los pacientes presenten reacciones repetidas a lo largo del proceso, se les excluye, pasando a ser “fracaso del tratamiento”.

La premedicación utilizada en los diferentes estudios han sido los antihistamínicos en la mayoría de ellos y el cromoglicato en alguno, sin que se haya justificado si es o no necesario el uso o no de estos hasta el momento.

En nuestro caso la premedicación se estableció sólo en aquellos casos en los que a pesar de las modificaciones en la pauta de administración del tratamiento los pacientes continuaban presentando reacciones, inicialmente se establecía premedicación con antihistamínicos y si esto no era suficiente con corticoides orales.

El uso de antihistamínicos en nuestro estudio fue necesario en la mayoría de los pacientes para alcanzar la tolerancia a la dosis máxima.

Debido a que se trata de un medicamento con un perfil de seguridad bien conocido, desde nuestro punto de vista sería justificable establecer tratamiento con antihistamínico en todos los pacientes desde el inicio de la desensibilización, ya que reduciría el número de reacciones, la intensidad de estas y probablemente la duración del tratamiento.

La diferencia fundamental entre nuestro estudio y los previamente publicados en cuanto a la premedicación, es el uso de corticoides orales como premedicación. Los corticoides orales se utilizaron en aquellos pacientes en los que los antihistamínicos fueron insuficientes para alcanzar la tolerancia a la dosis máxima.

Aunque el uso de corticoides orales puede ser controvertido en los niños, en el caso de la desensibilización, los pacientes que precisaron corticoides para alcanzar la tolerancia a las dosis máximas fueron aquellos que presentaron, reacciones más graves en la provocación oral, cifras de IgE más elevadas al inicio del estudio y una mayor frecuencia de reacciones graves por contactos inadvertidos o con trazas tras el diagnóstico de APLV a pesar de una rigurosa dieta de evitación, es decir “pacientes con alergia grave”. Tras el tratamiento se ha realizado seguimiento a todos los pacientes y ninguno de ellos ha presentado efectos secundarios derivados del uso de estos.

Este grupo de pacientes, “pacientes con alergia grave” son los pacientes que más se benefician del tratamiento y en los que la posibilidad de alcanzar la tolerancia de forma espontánea es menor.

En estos pacientes la desensibilización conlleva además de la normalización de la dieta un aumento en la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familiares, ya que elimina la posibilidad de aparición de reacciones graves por contactos accidentales o transgresiones.

Por lo tanto y según nuestro criterio, el uso de corticoides orales estaría justificado en este grupo de pacientes para alcanzar la tolerancia a dosis máximas.

La desensibilización, es un procedimiento no exento de riesgos en el que encontramos que la mayoría de los pacientes, presentan reacciones a lo largo del tratamiento.⁽¹²¹⁾ El porcentaje de pacientes que presentan reacciones varía entre 50-100% de los pacientes, dependiendo de los estudios, con un mayor porcentaje de reacciones en aquellos trabajos en los que se incluye a los pacientes con “alergia grave”, como el trabajo de Longo en el que se observan reacciones en el 100% de los casos.

Por este motivo, el riesgo /beneficio de la desensibilización es decir, si a pesar del riesgo de presentar reacciones a lo largo del proceso está justificado el uso de este tratamiento, es otro de los problemas más discutidos en la literatura.⁽¹²²⁻¹²⁵⁾

Aunque el número de reacciones es elevado en la mayoría de los estudios, las reacciones que presentan los pacientes son generalmente leves, siendo los

síntomas más frecuentes los síntomas gastrointestinales o cutáneos, aunque en algunos casos se observa anafilaxia en los incrementos de dosis.

La distribución de las reacciones en los pacientes, a lo largo de la desensibilización no es completamente homogénea, presentando algunos pacientes un elevado número de reacciones, mientras que otros presentan pocas o ninguna.

En algunos estudios los pacientes con un elevado número de reacciones son excluidos del tratamiento y forma parte del grupo de los “respondedores parciales” (pacientes que no alcanzan la tolerancia a la dosis máxima) o del grupo de los “fracaso de tratamiento”.

En la mayoría de los casos los pacientes que presentan elevado número de reacciones durante el tratamiento y las reacciones de mayor gravedad, son aquellos que presentan reacciones más severas en la provocación y cifras elevadas de IgE al inicio del estudio, lo que condiciona que sean pacientes con alto riesgo de presentar reacciones graves con mínimas cantidades del alimento tras contactos accidentales, es decir, “pacientes con alergia grave”.

Por lo tanto los pacientes que más reacciones presentan durante la desensibilización son también los que más se beneficiaran del éxito del tratamiento⁽¹²⁶⁾.

En nuestro trabajo hemos clasificado los pacientes con alto porcentaje de reacciones como el grupo de “desensibilización de riesgo” y todos ellos alcanzaron la tolerancia.

Aunque somos conscientes de que debemos mejorar la seguridad de los tratamientos de desensibilización, para intentar minimizar al máximo el número de reacciones, hoy en día no existe otra alternativa de tratamiento para los pacientes con “alergia persistente”, y las reacciones, aunque frecuentes en estos pacientes, han sido todas controladas mediante las medidas habituales para el tratamiento de las reacciones alérgicas, lo que bajo nuestro punto de vista justifica el beneficio /riesgo de la desensibilización.

El problema fundamental a la hora de iniciar un tratamiento de desensibilización es que en el momento actual no disponemos de factores pronósticos capaces de predecir cuándo la desensibilización será “de riesgo”, en un paciente.

Tanto la IgE elevada como la presencia de BE se han asociado en diferentes estudios con la presencia de peor evolución de la alergia a proteínas de leche de vaca.

En estudios previos se ha determinado la asociación de cifras elevadas de IgE con peor pronóstico de la desensibilización (mayor número de reacciones y menor

eficacia del tratamiento), sin que hasta el momento se conozcan otros factores asociados a la evolución de la desensibilización.

En nuestro trabajo hemos descrito como factores de riesgo para la desensibilización o factores pronósticos de “desensibilización de riesgo” (mayor número de reacciones, mayor duración del tratamiento y necesidad de premedicación) presentar al inicio de la desensibilización IgE específica a leche y /o caseína mayor o igual a 5,80 kU/l y 2,29 kU/l respectivamente, presentar resultado positivo en la PODCCP con dosis inferiores a 20 ml de leche y presentar broncoespasmo como manifestación clínica en la PODCCP.

Con los datos previamente expuestos y siendo conscientes de las limitaciones de nuestro estudio debido al tamaño muestral (que no permite un análisis estratificado), los datos parecen apuntar la posibilidad de que existan diferentes patrones en cuanto a la evolución a lo largo de la desensibilización que pueden ser clasificados según las características de los pacientes al inicio del protocolo:

1- Grupo 1: Pacientes en los que no aparece ninguno de los factores descritos en nuestro estudio como factores de mal pronóstico. Pacientes que no presentan IgE elevada al inicio de la desensibilización ni broncoespasmo como manifestación clínica ni reacción con dosis inferiores a 20ml.

2- Grupo 2: Pacientes en los que aparece uno o más de ellos.

Comparando nuestros resultados con los previamente publicados observamos que en aquellos trabajos en los que la desensibilización se llevó a cabo con éxito sin necesidad de premedicación, los pacientes incluidos no presentaban ninguno de los factores propuestos en nuestro estudio como factores de mal pronóstico, como ocurre en el estudio de Bauer.

En otro estudio publicado por Staden, realizado sin premedicación, los pacientes que no alcanzan la tolerancia a la dosis máxima son aquellos que habían presentado un resultado positivo en la provocación con dosis bajas asociando además IgE elevada (pacientes 3 y 4) y asma bronquial (en el paciente 11), todos los pacientes considerados “fracasos” presentaban al inicio del tratamiento al menos dos de las características propuestas en nuestro estudio como “factores de riesgo”.

En el trabajo de Meglio realizado con premedicación con antihistamínico exclusivamente, aquellos pacientes con peores resultados fueron aquellos que presentaban altos niveles de IgE al inicio del estudio con la excepción del paciente 7PetM, quien a pesar de presentar un RAST clase 5 al inicio del estudio alcanzó la tolerancia a 200 ml tras la desensibilización, lo que va a favor de que existen otros

factores además de las cifras de IgE que determinan el pronóstico de la desensibilización, como puede ser el broncoespasmo asociado.

En el estudio de Longo, los criterios de inclusión eran, IgE específica a leche $\geq 85\text{kU/l}$ y reacción en la provocación con dosis bajas es decir, todos los pacientes presentaban al inicio de la desensibilización al menos dos de los factores enumerados en nuestro estudio como factores de mal pronóstico. Como se ha comentado previamente este es el estudio que peores resultados muestra en cuanto a la tolerancia, que se alcanza exclusivamente en el 34% de los pacientes incluidos, a pesar de que se utiliza premedicación con antihistamínicos, lo que implica que la premedicación exclusiva con estos no parece suficiente para alcanzar las dosis máximas.

Todo esto apoyaría la idea de que el éxito o fracaso del tratamiento no parece determinado únicamente por las cifras de IgE específica al inicio, sino que existen otros factores como la dosis que produce reacción clínica en la provocación y el tipo de manifestaciones clínicas en la PODCCP que también condicionan la evolución a lo largo de la desensibilización.

Algo similar ocurre con la duración del tratamiento. Existen protocolos que se han llevado a cabo en pautas rápidas, lentas e incluso ultra lentas, sin que en el momento actual podamos establecer cuál de ellas es la más adecuada.

En nuestro estudio los pacientes que al inicio del tratamiento presentaban al menos una de las características propuestas como factores de riesgo precisaron más tiempo para alcanzar la tolerancia a la dosis completa, mientras que en aquellos que no presentaban ninguno de ellos la desensibilización se llevó a cabo en 4 semanas (tiempo programado para el tratamiento).

Esto podría indicar que la duración del protocolo no tiene por qué ser igual para todos los pacientes, probablemente los pacientes que pertenezcan al grupo 1 (ausencia de factores de riesgo), se beneficiarían de la aplicación de protocolos cortos, mientras que en los pacientes del grupo 2 (pacientes que presentan al menos un factor de riesgo) la duración del protocolo debería ser más prolongada con incrementos de dosis menores en cada paso para intentar minimizar el número de reacciones.

Una vez alcanzada la tolerancia a la dosis máxima, se ha establecido que es necesario la toma regular del alimento (en el caso de la leche un vaso de leche al día) para mantener la tolerancia⁽¹²⁷⁾.

Algunos autores defienden que la desensibilización “no cura” la alergia a alimentos, ya que según los datos de los que disponemos en la actualidad tras la desensibilización si se interrumpe la ingesta regular de alimento la tolerancia se pierde, por lo que consideran que la desensibilización no es un tratamiento definitivo⁽¹²⁸⁾.

Se han descrito casos en los que los pacientes pierden la tolerancia si suspenden la toma regular, por lo que surge una nueva pregunta. ¿Es el efecto de la desensibilización transitorio? ¿o persistente? .Es decir se plantea si el tratamiento sólo consigue la “desensibilización”, entendida como la ausencia de reacción clínica mientras se mantenga la toma del alimento, como ocurre en la desensibilización a los fármacos, o si consigue la “tolerancia”, es decir desaparición de la reactividad clínica aunque se suspenda la administración regular de este, como ocurre tras la inmunoterapia.

La desensibilización se define como “el aumento en la dosis umbral capaz de producir síntomas alérgicos tras la toma del alimento”.

La tolerancia sin embargo se define como “la inducción de cambios inmunológicos a largo plazo asociados con la posibilidad de tolerar el alimento sin presentar reacción independientemente de la ingesta regular o no del alimento”.

En el momento actual si la desensibilización induce la tolerancia a largo plazo es un tema aún desconocido sin embargo que la desensibilización consigue aumentar la dosis umbral es un hecho universalmente aceptado⁽¹²⁹⁾.

En este sentido son pocos los trabajos publicados hasta el momento. Destacan los datos de seguimiento a largo plazo de Meglio y Longo con seguimiento a 4 y 2 años respectivamente.

En ambos trabajos se mantiene la toma regular y los pacientes mantienen la tolerancia en el 90 y 70 % de los casos. Obsevándose que aquellos pacientes que habían perdido la tolerancia habían suspendido la toma diaria del alimento.

En nuestro estudio, el seguimiento a 1 y dos años, muestra que la tolerancia se mantiene en el 100% de los casos, con la toma diaria del alimento. Ningún paciente abandonó la toma diaria de leche durante el seguimiento.

Bajo nuestro punto de vista, en el caso de la leche, mantener la ingesta mínima de un vaso de leche al día sin límite máximo de consumo de leche y derivados, supone una normalización de la dieta del niño o del adulto, respecto a la toma de lácteos, eliminando los potenciales riesgos derivados de la posible ingesta accidental del alimento.

Además de los estudios previos en los que se estudia el comportamiento clínico de los pacientes, estudios in vitro han intentado evaluar si los cambios inmunológicos que se producen tras la desensibilización podrían llevar acompañado un desarrollo de tolerancia a largo plazo⁽¹³⁰⁾.

La inmunoterapia específica con aeroalérgenos (ITE) (pólenes, ácaros, hongos...), que se administra de forma subcutánea, ha demostrado que induce tolerancia a largo plazo. El efecto conseguido durante el tratamiento con la vacuna, se mantiene a lo largo del tiempo tras interrumpir la administración, consiguiendo la tolerancia a la exposición ambiental sin presentar manifestaciones clínicas una vez finalizada la vacuna.

Los cambios inmunológicos que se observan tras la ITE y que parecen estar en relación con la tolerancia a largo plazo son; cambios en el perfil de las inmunoglobulinas, con una disminución de IgE específica y aumento de IgG₄; cambios inmunológicos en la respuesta Th1/Th2, que conlleva cambios en el perfil de citocinas con un aumento en la IL-10, IL-5, IFN-gamma y TNF-alfa y cambios en las células Treg asociados a la aparición de células T que expresan FoxP3 en su superficie y que favorecen la secreción de IL-10 y TGFβ, que suprime la producción de IgE.

Basado en el conocimiento previo de los cambios que se producen tras la ITE, se iniciaron estudios para evaluar si estos cambios se producían también tras la desensibilización oral con alimentos.

Los primeros estudios realizados para conocer los cambios inmunológicos tras la desensibilización, mostraban como resultado una disminución en la prueba cutánea a los 18 meses tras la desensibilización, con una disminución asociada de

la IgE específica a leche significativa a los 6, 12 y 18 meses, y un aumento de la IgG₄ significativa en los mismos tiempos .

Estudios posteriores encuentran una disminución del prick test en fases más precoces, caseína y ALA a los 6 meses , que se mantienen a lo largo del seguimiento y disminución significativa de IgE específica para Caseína y ALA a lo largo del seguimiento ⁽¹³¹⁾, e incluso negativización de los niveles de IgE específica a caseína en algunos casos. ⁽¹³²⁾

Sin embargo en un estudio en el que se incluyen pacientes con anafilaxia, los cambios en la IgE específica a los 6 y 12 meses de tratamiento aparecen solamente en el 50% de los pacientes tratados, no observándose estos cambios en el grupo control.

Los primeros cambios inmunológicos encontrados tras la desensibilización fueron por lo tanto similares a los encontrados tras la administración de la ITE por lo que en estudios posteriores los autores han enfocado sus investigaciones a estudiar los cambios inmunológicos en el perfil Th1/Th2 y los cambios que se producen en las células Treg tras la desensibilización con la idea de poder determinar si la desensibilización induce cambios que conduzcan a la tolerancia oral a largo plazo.

En este sentido un estudio publicado en el que se realiza desensibilización a leche de vaca en pacientes con “alergia severa” “altamente sensibilizados” a los que se administran 50 ml de leche como dosis de mantenimiento durante 6 meses, los autores no encuentra diferencias entre de las células CD4+CD25+Foxp3+ entre el momento inicial y a los 6 meses tras la desensibilización, ⁽¹³³⁾ concluyendo que las células Treg no estarían implicadas en la desensibilización.

Otro estudio realizado en pacientes con alergia al cacahuete, en el que se excluyen pacientes anafilácticos, realiza inmunoterapia oral con una primera fase de mantenimiento con 300 mg de cacahuete (dosis bajas), reevaluación cada 4 meses y aumentos progresivos en las dosis si los pacientes no alcanzan la tolerancia en las sucesivas provocaciones hasta un máximo de 1800 mg de cacahuete administrados durante un máximo de 36 meses.

Al estudiar los cambios inmunológicos que se producen, los autores observan un aumento significativo en las células que expresan Foxp3 a los 6 y 12 meses de tratamiento que disminuye a los 20 meses, así como un aumento en la IL-10, IL-5, IFN-gamma y TNF-alfa a los 6 y 12 meses del tratamiento. Parece que según los

resultados de este estudio las células Treg sí estarían implicadas en el mecanismo inmunológico de la desensibilización. En este estudio se observan también cambios significativos en prueba cutánea (disminución a los 6 meses), disminución de IgE específica y aumento de IgG₄ específica. ⁽¹³⁴⁾

Otros dos trabajos estudian los cambios inmunológicos que se producen tras la desensibilización a huevo, uno de ellos, excluye pacientes anafilácticos y realiza el mantenimiento inicial con 300mg, que aumenta progresivamente hasta un máximo de 3600mg, si los pacientes no alcanzan la tolerancia. El estudio evalúa a los pacientes cada 4 meses mediante provocación oral, cuando la provocación es negativa se interrumpe el tratamiento durante un mes y se realiza provocación oral para evaluar si la tolerancia se mantiene. El estudio mide los parámetros a los 6 y 12 meses de la interrupción del tratamiento encontrando disminución de IgE y prueba cutánea así como un aumento en la IgG₄ en el momento de la tolerancia, un aumento de la IL-10 a los 12 meses y una disminución del cociente IL-3/IFN-gamma a los 18 meses. No detectan cambios en las células CD4+y CD25+, que los autores justifican porque no estudiaron Foxp3. ⁽¹³⁵⁾

El otro estudio sobre pacientes desensibilizados al huevo que se realiza en pauta rush en pacientes anafilácticos (mediana de 12 días) alcanzando una dosis correspondiente a un huevo y con mantenimiento 2 veces /semana y estudia los cambios inmunológicos a los 6 y 12 meses. Los autores encuentran disminución en la IgE específica, y aumento de la IgG₄ a los 12 meses, con una disminución de la ratio Th1/Th2 a los 6 meses que no resulta significativa a los 12 meses. Sin embargo encuentran una disminución en la IL-10 con aumento de la TGFβ a los 6 meses que permanece a los 12. ⁽¹³⁶⁾

Los cambios inmunológicos observados tras la desensibilización difieren según los distintos trabajos.

Los distintos resultados en los cambios inmunológicos encontrados en los diferentes estudios podrían deberse a las diferencias en cuanto al tipo de pacientes incluidos, la pauta utilizada, dosis de mantenimiento y duración del tratamiento.

En el caso de la ITE se ha establecido que la duración mínima del tratamiento para que sea eficaz debe ser al menos de 3-5 años, tiempo muy superior al tiempo

de seguimiento en los estudios que analizan los cambios inmunológicos tras la desensibilización.

También se ha demostrado que la eficacia de la ITE está relacionada con la dosis, siendo necesario alcanzar la mínima dosis eficaz. Se ha postulado además que cuando se administran dosis altas la tolerancia estaría mediada por un mecanismo de anergia o delección clonal⁽¹³⁷⁾, mientras que con dosis bajas la tolerancia está mediada por las células Treg y determinadas citokinas como IL-10, por lo que los cambios inmunológicos obtenidos con los distintos protocolos (de distinta duración y con diferentes dosis) podrían ser diferentes aunque ambos llevaran a la inducción de tolerancia a largo plazo^(138;139).

Los resultados de nuestro estudio, que se trata de un protocolo corto con dosis altas, en el que se han incluido pacientes anafilácticos y no anafilácticos, muestran en el grupo activo cambios en los anticuerpos tras la desensibilización, similares a los encontrados por otros autores. En el grupo control sin embargo no se objetivan estos cambios, por lo que podemos pensar que estos son debidos a la intervención.

Es probable por tanto que los cambios inmunológicos tras la desensibilización dependan, al igual que sucede en la ITE s.c. con aeroalérgenos, de factores como pauta, dosis y duración del tratamiento, debiendo elegir en cada caso el más adecuado⁽¹⁴⁰⁾.

En nuestro estudio hemos identificado tres factores de mal pronóstico o factores de riesgo que permiten clasificar al paciente al inicio del estudio en “paciente con desensibilización de alto riesgo” o “éxito de la desensibilización”.

Poder clasificar a los pacientes al inicio del estudio permite tomar decisiones terapéuticas adoptando las medidas más adecuada en cada caso.

Para pacientes con “factores de riesgo” asociados al inicio de la desensibilización, establecer premedicación con antihistamínicos desde el inicio, así como el uso de protocolos de desensibilización prolongados con incrementos de dosis lentos podría ser la opción más adecuada.

Mientras que los pacientes que no presenten factores de riesgo asociados al inicio del tratamiento podrían beneficiarse de protocolos cortos con incrementos de dosis rápidos.

Además hemos identificado cambios inmunológicos similares a los que aparecen en las primeras fases tras la administración de la inmunoterapia por lo que cabe pensar que en el caso de la desensibilización alcanzar la tolerancia a largo plazo en dieta libre sea una cuestión de tiempo.

Parece además que la tolerancia a largo plazo se relaciona con la duración del tratamiento por lo que en nuestra opinión, la duración del tratamiento debe ser suficiente como para que se produzcan cambios, que permitan la modulación del sistema inmunológico.

Igualmente la eficacia del tratamiento parece asociarse con la dosis administrada, de ahí la importancia de alcanzar la dosis máxima aunque para ello sea necesario la administración de corticoides y el mantenimiento de la toma regular del alimento durante un tiempo prolongado, que aún hoy no podemos establecer.

Aunque en el momento actual desconocemos los mecanismos exactos que median la tolerancia tras la desensibilización, podemos concluir que se trata de un tratamiento eficaz en pacientes con alergia persistente incluso en niños anafilácticos con alta sensibilización.

Bajo nuestro punto de vista la desensibilización debería ser considerada como alternativa de tratamiento en todos los pacientes con APLV a partir de los 4 años cuando no hayan alcanzado la tolerancia de forma espontánea. Si bien es cierto que son frecuentes las reacciones adversas en todas las series y aumentan con la gravedad de los pacientes, por lo que sigue siendo un tratamiento que debe realizarse en centros que reúnan las condiciones necesarias y estén dotados de personal entrenado en el control y tratamiento de la alergia a alimentos.

Son necesarios más estudios que puedan establecer los protocolos más eficaces aunque siempre dependerán de la tolerancia del paciente y de los medios y la disponibilidad del centro.

CAPÍTULO 8 : CONCLUSIONES.

CAPÍTULO 8 : CONCLUSIONES.

1. Nuestro protocolo ha demostrado ser eficaz para la desensibilización en pacientes con alergia persistente a proteínas de leche de vaca.
2. La prueba cutánea en prick-prick con leche no diluida y la IgE específica a leche y caseína al inicio del estudio se comportan como factores pronósticos para la desensibilización.
3. Existe una correlación negativa entre la evolución de los pacientes a lo largo de la desensibilización y el resultado positivo en la provocación oral con dosis bajas del alimento.
4. Es un factor de riesgo para la desensibilización presentar broncoespasmo como manifestación clínica en la PODCCP.
5. Son factores de riesgo para la desensibilización, presentar cifras elevadas de IgE específica a leche y caseína al inicio del estudio.
6. Tras la desensibilización se producen cambios en los parámetros inmunológicos que reflejan de forma objetiva, que tras el tratamiento existe una modulación de la respuesta inmune que persisten a lo largo del tiempo.

CAPÍTULO 9 : ANEXOS.

CAPÍTULO 9 : ANEXOS.**9.1 ANEXO 1: Aprobación por el CEIC del proyecto titulado****Informe Dictamen Protocolo Favorable**

C.P. - N.E. // - C.I. 05/345

09 de enero de 2006

CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

Dña. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

1º. Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: INDUCCIÓN DE TOLERANCIA ORAL EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

Código Interno: 05/345

Fecha Entrada: 29/12/2005

2º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

4º. Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

MÓNICA RODRÍGUEZ ÁLVAREZ
Servicio de Alergia
(Hospital Clínico San Carlos)

Lo que firmo en Madrid, a 09 de enero de 2006

Fdo:

Dña. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Area 7 - Hospital Clínico San Carlos

9.2 ANEXO 2: Información para el representante legal.**INFORMACIÓN PARA EL REPRESENTANTE LEGAL DEL PROTOCOLO A SEGUIR.**

La aparición de alergia a leche es un problema que afecta entre un 0,3 hasta el 7,5% de los lactantes según diferentes estudios. La alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) representa la tercera causa de alergia alimentaria en orden de frecuencia. Suele desarrollarse en los primeros meses de vida.

Alrededor de un 80-85 % de los pacientes alérgicos a leche alcanzan la tolerancia durante los 4 primeros años de vida, pero en el 15-20% restante, con frecuencia permanece hasta la edad adulta, no llegando a alcanzar la tolerancia hasta en un 14-15%.

En estudios publicados recientemente, se ha logrado que estos pacientes toleren, en un alto porcentaje, aplicando distintos protocolos de inducción de tolerancia en aquellos pacientes que no la alcanzan espontáneamente.

La inducción de tolerancia consiste en administrar dosis crecientes del alimento, bajo supervisión médica, hasta alcanzar la tolerancia, es decir conseguir que el paciente tome el alimento sin presentar reacción.

Así conseguiríamos evitar dietas restrictivas así como los posibles problemas derivados de contactos accidentales con el alimento.

En este estudio pretendemos poner en práctica un protocolo de inducción de tolerancia a proteínas de leche de vaca, en pacientes diagnosticados de APLV de edad superior a 4 años, que no hubieran alcanzado la tolerancia a esta edad de forma espontánea, así como estudiar marcadores inmunológicos que pudieran ser indicadores de tolerancia o de ausencia de esta.

En los estudios publicados con anterioridad el porcentaje de éxitos, es decir, pacientes que alcanzan la tolerancia, es muy superior al de fracasos, pacientes en los que no se consigue que tomen el alimento. No obstante debemos ser conscientes de que esta posibilidad existe.

Es importante también, tener en cuenta que en los casos en que no se consiga la tolerancia a dosis diaria completa (200ml), se puede llegar a conseguir tolerancia a dosis parciales, evitando así el riesgo de reacciones graves por contactos accidentales con mínimas cantidades de leche.

El estudio consistirá en:

1-Historia Clínica: Donde se recogerán datos sobre antecedentes personales y familiares, así como datos sobre la reacción que produjo la primera consulta (procedimiento similar al habitual).

2-Confirmación del diagnóstico:

1-Pruebas cutáneas en prick (como las habitualmente realizadas en las revisiones).

2-Extracción de 10cc de sangre (para su posterior análisis, como habitualmente se realiza en las revisiones).

3- Test de provocación oral controlada doble ciego (es decir administrar leche por vía oral) técnica no utilizada de forma rutinaria, pero bien estandarizada en estudios previos, para confirmación del diagnóstico de APLV.

Se realizará en dos días. Se administrará un día hidrolizado (el habitualmente tolerado por el paciente) y otro día la leche de vaca.

El test se interrumpirá de forma inmediata en el momento en que aparezca reacción alérgica (lesiones cutáneas, dificultad respiratoria o cualquier otro síntoma indicativo de reacción). Se administrará la medicación necesaria al paciente para controlar los síntomas.

Este test se realizará siempre bajo supervisión médica y con canalización de vía periférica en todos los pacientes antes de iniciar la prueba, por si fuera necesaria la administración de medicación intravenosa para el control de los síntomas.

4-Si el resultado de la provocación es positiva, se incluirá al paciente en el estudio, para aplicar el protocolo de inducción de tolerancia, pasado un mes de la provocación.

Si este test es negativo significa que el paciente ha alcanzado la tolerancia.

3- Inducción de tolerancia:

Consiste en administrar dosis crecientes de leche de vaca en días sucesivos hasta alcanzar la tolerancia. Siempre bajo supervisión de personal de enfermería entrenado y con un médico responsable a cargo (técnica utilizada en algunos trabajos hasta el momento, no estandarizada, que ofrece una posibilidad terapéutica eficaz en pacientes diagnosticados de APLV).

Durante este proceso no es infrecuente que aparezcan reacciones, para las que se administrará la medicación necesaria para el control de los síntomas.

Primera fase de la inducción de tolerancia:

Hasta alcanzar la tolerancia a 32ml de leche, el paciente deberá acudir a nuestras consultas, a diario, para administración de dosis crecientes de leche, debiendo permanecer en observación durante las cuatro horas posteriores a la última dosis. (deberá acudir a nuestra consulta a las 8,30 y permanecer hasta las 14,30).

Según el protocolo establecido esto supondría cuatro días, sin embargo, es posible que la duración de las visitas diarias se prolongue si se producen reacciones en el paciente, que obliguen a modificar el protocolo.

Segunda fase de la inducción de tolerancia:

En las semanas posteriores acudirá en el mismo horario los Lunes y los Jueves, para continuar el incremento de las dosis diarias.

En esta fase, una vez comprobada en el hospital, bajo supervisión médica, la tolerancia a cada nueva dosis, los días en que no acuda al hospital deberá tomar en casa la dosis correspondiente del alimento, que le será indicada por el médico responsable en cada visita.

Es poco probable que el paciente presente reacciones en el domicilio (porque las dosis que tomará las habrá tolerado previamente en el hospital), pero para el caso de que esto sucediese, los pacientes dispondrán de la medicación necesaria, en su domicilio, y de una TARJETA DEL PACIENTE, donde se explica cómo actuar en cada caso.

3-Seguimiento:

Una vez finalizado el protocolo de inducción de tolerancia tanto si se ha alcanzado la tolerancia como si no, se realizará de nuevo a los pacientes; pruebas cutáneas y extracción de 10 cc de sangre (análisis de sangre), al finalizar el estudio y en visitas posteriores cada 6 meses durante dos años tras finalizar el estudio.

En los pacientes que se alcance tolerancia (tanto a dosis parciales como al total) deberán mantener en el domicilio, a diario, la dosis indicada en nuestra consulta.

Los datos del paciente se manejarán de acuerdo a la LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL 15/99, respetándose la confidencialidad de estos datos en todo momento.

9.3 ANEXO 3: Hoja de consentimiento informado.**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO DE INDUCCION DE TOLERANCIA ORAL A LECHE DE VACA**

D/Dña. _____ como representante legal
del paciente _____ Manifiesto que he sido
informado por el Dr.:

De los siguientes aspectos:

- Del tipo de técnicas que se le van a realizar a mi representado
- De los motivos que hacen necesaria dicha técnica.
- De los riesgos de la técnica y las posibles complicaciones que se pueden presentar. Entre ellos entiendo que las más relevantes son: La aparición de una reacción igual o superior a la que originó la consulta y que puede concretarse en cuadros dérmicos de urticaria y/o cuadros generales de hipotensión, dificultad respiratoria, palpitaciones, pérdida de consciencia.

En casos excepcionales puede producir la muerte.

Otros riesgos que pueden aparecer teniendo en cuenta sus circunstancias personales son:

- Que he sido informado de que estas reacciones pueden ser controlables en la mayoría de los casos con tratamiento, autorizando la administración del mismo por el médico responsable.

- De la posible aparición de imprevistos durante la realización de las pruebas que hagan necesario variar el procedimiento previsto, modificación que autorizo si se considera conveniente.

DECLARO que todas mis dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas y que he comprendido toda la información que se me ha proporcionado. Por ello, en pleno uso de mis facultades mentales y libremente, doy mi CONSENTIMIENTO para que se realicen las pruebas descritas .

Puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

Madrid a _____ de _____ de _____

Firma del representante legal

Firma del médico

9.4 ANEXO 4: Historia clínica.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Iniciales: Nº de id del paciente: Nº historia clínica :

Dirección :

Teléfono: móvil Nombre: Apellidos: Fecha de nacimiento (dd/mm/aa) : Edad: (a/m)

Sexo:

Hombre ☐Mujer ☐Peso (Kg): Talla (cm): Día de inclusión en el estudio (dd/mm/aa): Fecha en que firma el consentimiento (dd/mm/aa):

HISTORIA CLÍNICA HISTORIA DE LA REACCIÓN .Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica: **HISTORIA DE LA RECCIÓN:****-BIBERÓN EN LA MATERNIDAD:** SI ☐ NO ☐**-LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA INICIAL** SI ☐ NO ☐DURACIÓN(días) **-LACTANCIA ARTIFICIAL EXCLUSIVA INICIAL** SI ☐ NO ☐DURACIÓN (días) **-LACTANCIA MIXTA (TIEMPO EN DIAS):** SI ☐ NO ☐DURACIÓN (días) **-REACCIÓN TRAS EL PRIMER BIBERÓN** SI ☐ NO ☐**-EDAD DE LA PRIMERA REACCIÓN (meses)** **-INTERVALO DOSIS-REACCIÓN(minutos):**-< 5 ☐-> 5-15 ☐- 15-30 ☐- 30-60 ☐- 1-2 horas ☐- no recuerda ☐**-TIPO DE REACCIÓN:**-RINITIS: SI ☐ NO ☐-CONJUNTIVITIS: SI ☐ NO ☐-ASMA: SI ☐ NO ☐-URTICARIA SI ☐ NO ☐-ANGIOEDEMA SI ☐ NO ☐-ANAFILAXIA SI ☐ NO ☐-S.DIGESTIVOS SI ☐ NO ☐-REACTIV DE DA SI ☐ NO ☐-OTROS SI ☐ NO ☐

(especificar cual).....

-SE ADMINISTRÓ MEDICACIÓN SI ☐ NO ☐-ANTIISTAMINICOS SI ☐ NO ☐-CORTICOIDES SI ☐ NO ☐-ADRENALINA SI ☐ NO ☐-FLUIDOS I.V SI ☐ NO ☐-VASOPRESORES SI ☐ NO ☐-OXIGENO SI ☐ NO ☐

-VENTILACIÓN

MECÁNICA SI ☐ NO ☐

HISTORIA CLÍNICA HISTORIA DE LA REACCIÓN.Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica:

-TOLERANCIA POSTERIOR A HIDROLIZADO SI ☐ NO ☐
 (ESPECIFICAR CUAL)

-REACCIONES POSTERIORES AL DIAGNÓSTICO: SI ☐ NO ☐

ACCIDENTALES	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
TRANSGRESIONES	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
CONTACTOS INDIRECTOS	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

-TIPO DE REACCIÓN

-RINITIS:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-CONJUNTIVITIS:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ASMA:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-URTICARIA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ANGIOEDEMA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ANAFILAXIA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-S.DIGESTIVOS	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-REACTIV DE DA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

-SE ADMINISTRÓ MEDICACIÓN SI ☐ NO ☐

-ANTIISTAMINICOS	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-CORTICOIDES	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ADRENALINA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-FLUIDOS I.V	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-VASOPRESORES	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-OXIGENO	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-VENTILACIÓN MECÁNICA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-DESCONOCIDO	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

HISTORIA CLÍNICA. ANTECEDENTES ALERGOLOGICOS :Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica:

ALERGIA A MEDICAMENTOS: SI ☐ NO ☐
 -ANTIOBICOS SI ☐ NO ☐
 -AINES SI ☐ NO ☐
 -OTROS SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL):

-EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm): ,

-SINTOMAS

-RINITIS: SI ☐ NO ☐CONJUNTIVITIS: SI ☐ NO ☐-ASMA: SI ☐ NO ☐-URTICARIA: SI ☐ NO ☐-OTROS SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL):

ALERGIA A POLENES: SI ☐ NO ☐- GRAMINEAS SI ☐ NO ☐-OLIVO SI ☐ NO ☐-CUPRESACEAS SI ☐ NO ☐-MALEZAS SI ☐ NO ☐-OTROS SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL)

EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm): ,

- SINTOMAS:

-RINITIS: SI ☐ NO ☐CONJUNTIVITIS: SI ☐ NO ☐-ASMA: SI ☐ NO ☐-OTROS SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL):-----

ALERGIA A ACAROS: SI ☐ NO ☐EDAD DEL DIAGNÓSTICO (aa/mm): ,

SINTOMAS

-RINITIS: SI ☐ NO ☐CONJUNTIVITIS: SI ☐ NO ☐-ASMA: SI ☐ NO ☐-OTROS SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL):-----

ALERGIA A HONGOS: SI ☐ NO ☐EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm): ,

SINTOMAS:

-RINITIS: SI ☐ NO ☐CONJUNTIVITIS: SI ☐ NO ☐-ASMA: SI ☐ NO ☐-OTROS SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL):-----

HISTORIA CLÍNICA. ANTECEDENTES ALERGOLOGICOS :Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica: ALERGIA A EPITELIOS:-----SI ☐NO ☐

- | | | |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|
| - PERRO | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| - GATO | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| - HAMSTER | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| - OTROS | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm): ,

SINTOMAS:

- | | | |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| -RINITIS: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| CONJUNTIVITIS: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ASMA: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -OTROS | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

(ESPECIFICAR CUAL):

ALERGIA A LATEX:-----SI ☐NO ☐EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm): ,

-SINTOMAS:

- | | | |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| -RINITIS: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -CONJUNTIVITIS: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ASMA: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -URTICARIA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ANGIOEDEMA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ANAFILAXIA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

ALERGIA A HUEVO: -----SI ☐NO ☐EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm): ,

-SINTOMAS:

- | | | |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| -RINITIS: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -CONJUNTIVITIS: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ASMA: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -URTICARIA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ANGIOEDEMA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ANAFILAXIA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

ALERGIA A PESCADOS:-----SI ☐NO ☐EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm): ,

-SINTOMAS:

- | | | |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| -RINITIS: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -CONJUNTIVITIS: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ASMA: | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -URTICARIA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ANGIOEDEMA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| -ANAFILAXIA | SI <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

HISTORIA CLÍNICA. ANTECEDENTES ALERGOLOGICOS :Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica: ALERGIA OTROS ALIMENTOS :-----SI ☐NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL)

EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm):

-SINTOMAS:

-RINITIS:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
CONJUNTIVITIS:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ASMA:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-URTICARIA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ANGIOEDEMA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ANAFILAXIA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

ALERGIA OTROS ALIMENTOS :-----SI ☐NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL)

EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm):

-SINTOMAS:

-RINITIS:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
CONJUNTIVITIS:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ASMA:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-URTICARIA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ANGIOEDEMA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ANAFILAXIA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

HISTORIA CLÍNICA. ANTECEDENTES ALERGOLOGICOS:Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica: DERMATITIS ATÓPICA:-----SI ☐NO ☐EDAD DEL DIAGNÓSTICO(aa/mm): ,

-SINTOMAS:

-EXTENSIÓN:

Anterior: Cabeza	% de 4.5	=
Tronco	% de 18	=
MMSS	% de 9=	
Manos	% de 2	=
Genitales	% de 1	=
MMII	% de 18	=
Posterior: Cabeza	% de 4.5 =	
Tronco	% de 18	=
MMSS	% de 9	=
Manos	% de 2 =	
MMII	% de 18 =	

TOTAL (A)=

-INTENSIDAD:

ERITEMA :	Estadío: 1- <input type="checkbox"/> 2- <input type="checkbox"/> 3- <input type="checkbox"/>
EDMA	Estadío: 1- <input type="checkbox"/> 2- <input type="checkbox"/> 3- <input type="checkbox"/>
SUPURACIÓN	Estadío: 1- <input type="checkbox"/> 2- <input type="checkbox"/> 3- <input type="checkbox"/>
EXCORIACIÓN	Estadío: 1- <input type="checkbox"/> 2- <input type="checkbox"/> 3- <input type="checkbox"/>
LIQUENIFICACIÓN	Estadío: 1- <input type="checkbox"/> 2- <input type="checkbox"/> 3- <input type="checkbox"/>

TOTAL (B)=

-SÍNTOMAS SUBJETIVOS (en los tres últimos días)

PRURITO: 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

INSOMNIO: 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

TOTAL (C)=

-SCORAD index (en el momento de la inclusión) = (A/5)+ 7(B/2)+C =
TOTAL=

MEDIA < 25 ☐MODERADA 25-50 ☐SEVERA > 50 ☐

HISTORIA CLÍNICA .Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica: **ANTECEDENTES FAMILIARES;****-HISTORIA FAMILIAR DE ATOPIA:**

-MADRE:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-PADRE:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-HERMANOS:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

ANTECEDENTES PERSONALES:-EDAD DE LA MADRE AL NACIMIENTO (aa)

-TABACO DURANTE EL EMBARAZO (MADRE)

-DIETA SIN LECHE EN EMBARAZO SI ☐ NO ☐

-EMBARAZO

-GEMELAR SI ☐ NO ☐-COMPLICACIONES SI ☐ NO ☐

-PARTO

NATURAL SI ☐ NO ☐CESAREA SI ☐ NO ☐INSTRUMENTALIZADO SI ☐ NO ☐-PRN (Kg/g): -INCUBADORA SI ☐ NO ☐

(Especificar motivo)-----

-VACUNACIÓN ADECUADA SI ☐ NO ☐-DIVERSIFICACIÓN NORMAL SI ☐ NO ☐-OTROS PROBLEMAS DE PIEL SI ☐ NO ☐

(EXCLUIDO DA) (especificar cual)-----

-OTROS SÍNTOMAS RESPIRATORIOS

(NO ALERGICOS) SI ☐ NO ☐-BRONCOESPASMO SI ☐ NO ☐-OTROS SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL)-----

-OTROS PROBLEMAS DIGESTIVOS: SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL)-----

-OTRAS ENFERMEDADES: SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL)-----

-INGRESOS SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CAUSA)-----

-INTERVENCIONES: SI ☐ NO ☐

(ESPECIFICAR CUAL)-----

9.5 ANEXO 6: Prick test y extracción:PRICK TEST Y EXTRACCIÓN : Fecha (dd/mm/aaaa) : / / Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica:

Prick test comercial:

-Leche

-Caseína

-Ala

-BLG

-BSA

Prick test con leche:

1/1000

1/100

1/10

1/1

EXTRACCIÓN SUERO NÚMERO:

9.6 ANEXO 7: Encuesta primera fase.**INDUCCION DE TOLERANCIA (PROTOCOLO)**

Fecha (dd/mm/aaaa): □□/□□/□□□□

PRIMERA FASE

Iniciales: □□□

Nº de de id del Paciente: □□□

Nº historia clínica: □□□□□□□□

ENCUESTA PARA LOS PACIENTES ANTES DE ADMINISTRACIÓN DE DOSIS EN CADA VISITA

-¿Ha estado el niño enfermo en los últimos 15 días?(Catarros , diarreas, otitis, infecciones víricas...?

-Si

-No

-¿Ha tomado algún medicamento en los últimos 15 días?

-Si ¿Cuál y por qué?

-no

-¿Utiliza tratamiento con algún medicamento de forma habitual?

-Si ¿Cuál y por qué?

-No

-¿ Ha recibido tratamiento con alguna vacuna en los últimos 15 días?

-Si

-No

-¿Ha tomado algún alimento en as 4 horas anteriores a esta encuesta?

-Si

-No

-¿Ha tenido reacciones tras ingesta o contactos con leche y/o alimentos que lo contengan en su composición en el último mes?

-Si

-No

Si la respuesta es sí a alguna de las preguntas el inicio de la administración de las dosis deberá ser reevaluado.

Si aparecen infecciones intercurrentes durante el protocolo, hasta que estas se superen se mantendrá al paciente con administración diaria de la última dosis tolerada.

9.7 ANEXO 8: Tarjeta para el paciente

TARJETA PARA EL PACIENTE:

El paciente..... diagnosticado de alergia a las proteínas de leche de vaca, se ha incluido en un estudio de inducción de tolerancia a leche de vaca.

La inducción de tolerancia consiste en administrar dosis crecientes del alimento, bajo supervisión médica, hasta alcanzar la tolerancia, es decir conseguir que el paciente tome el alimento sin presentar reacción.

Hasta el día.....ha tolerado hasta una dosis deen nuestro servicio bajo supervisión médica.

Durante los días.....a.....deberá recibir en su domicilio dosis de una vez al día, preferentemente por la mañana (dosis previamente tolerada en nuestro servicio), para mantener la tolerancia a estas dosis.

Deberá evitar realizar ejercicio físico intenso en las 4 horas posteriores a la administración de la leche.

Es poco probable, pero no imposible, que durante la administración en el domicilio de la leche de vaca, se presenten reacciones.

Si esto sucede deberá seguir las instrucciones dadas a continuación:

1-Si presenta síntomas cutáneos exclusivamente (ronchas, picores, enrojecimiento de la piel..) o síntomas digestivos exclusivamente (vómitos, diarrea ..) realizará tratamiento con **CELESEMINE jarabe.....cc.**

2-Si síntomas respiratorios exclusivamente (tos, pitos, ahogo..) realizará tratamiento con **CELESEMINE jarabe.....cc + VENTOLÍN 2puff en cámara de inhalación** (que podrá repetir si pasados 15-20 min no cede)

3-Si se asocian dos o más de los anteriores (CUTÁNEOS + RESPIRATORIOS) (DIGESTIVOS + RESPIRATORIOS) (CUTÁNEOS + DIGESTIVOS) : **ADRENALINA (adject niños) s.c** , siguiendo las instrucciones dadas en nuestra consulta.

TRAS ADMINISTRAR LA MEDICACIÓN NECESARIA ACUDIRÁ AL CENTRO SANITARIO MÁS CERCANO, PARA SER VALORADO POR UN MÉDICO.

Si la reacción tuviera lugar por la mañana ,de lunes a viernes, acudirá a nuestro servicio para comunicar la reacción y valorar la modificación de pauta y dosis.

Si tuviera lugar por la tarde de lunes a jueves, acudirá a nuestro servicio en la mañana del día siguiente, para ajustar pauta y dosis.

Si la reacción sucede el Viernes por la tarde, Sábado o el Domingo, suspenderá la administración de leche en domicilio y se pondrá en contacto con nuestro servicio el lunes de la semana siguiente, para ajustar de nuevo, pauta y dosis.

Para cualquier información adicional se pondrá en contacto con Dra. Rodríguez-Álvarez, Servicio de alergia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid: Telf. 91 330.30.12.

9.8 ANEXO 9: Encuesta segunda fase.**INDUCCION DE TOLERANCIA (PROTOCOLO)** Fecha (dd/mm/aaaa): / / Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica: **ENCUESTA PARA LOS PACIENTES ANTES DE ADMINISTRACIÓN DE DOSIS EN CADA VISITA**

-¿Ha estado el niño enfermo en los últimos 15 días?(Catarrros , diarreas, otitis, infecciones víricas...?

-Si

-No

-¿Ha tomado algún medicamento en los últimos 15 días?

-Si ¿Cuál y por qué?

-no

-¿Utiliza tratamiento con algún medicamento de forma habitual?

-Si ¿Cuál y por qué?

-No

-¿Ha recibido tratamiento con alguna vacuna en los últimos 15 días?

-Si

-No

-¿Ha tomado algún alimento en as 4 horas anteriores a esta encuesta?

-Si

-No

-¿Ha tenido reacciones tras con las dosis administradas en el domicilio?

-Si

-No

INTERVALO DOSIS-REACCIÓN(minutos):-< 5 ☐-> 5-15 ☐- 15-30 ☐- 30-60 ☐- 1-2 horas ☐- no recuerda ☐TIPO DE REACCIÓN:-RINITIS: SI ☐NO ☐

-CONJUNTIVITIS:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ASMA:	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-URTICARIA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ANGIOEDEMA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ANAFILAXIA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-S.DIGESTIVOS	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-REACTIV DE DA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-OTROS	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

(especificar cual).....

-	SE ADMINISTRÓ MEDICACIÓN	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ANTIHIISTAMINICOS	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
-CORTICOIDES	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
-ADRENALINA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
-FLUIDOS I.V	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
-VASOPRESORES	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
-OXIGENO	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
-VENTILACIÓN MECÁNICA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
-DESCONOCIDO	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	

Si la respuesta es sí a alguna de las preguntas el inicio de la administración de las dosis deberá ser reevaluado.

Si aparecen infecciones intercurrentes durante el protocolo, hasta que estas se superen se mantendrá al paciente con administración diaria de la última dosis tolerada.

9.9 ANEXO 10: Hoja de evaluación tras finalizar el protocolo.
EVALUACIÓN AL FINALIZAR PROTOCOLO

PRICK TEST Y EXTRACCIÓN : Fecha (dd/mm/aaaa) : / /

Iniciales:

Nº de de id del Paciente:

Nº historia clínica:

Prick test comercial:

-Leche

-Caseína

-Ala

-BLG

-BSA

Prick test con leche:

1/1000

1/100

1/10

1/1

EXTRACCIÓN SUERO NÚMERO:

MÁXIMA DOSIS TOLERADA POR EL PACIENTE

cc/24h

SE ALCANZA LA TOLERANCIA A 200cc/24 h

SI ☐ NO ☐

9.10 ANEXO 11: Hoja de seguimiento semestral.

HOJA DE SEGUIMIENTO SEMESTRAL

PRICK TEST Y EXTRACCIÓN : Fecha (dd/mm/aaaa) : / / Iniciales: Nº de de id del Paciente: Nº historia clínica:

Prick test comercial:

-Leche

-Caseína

-Ala

-BLG

-BSA

Prick test con leche:

1/1000

1/100

1/10

1/1

EXTRACCIÓN SUERO NÚMERO:

HOJA DE SEGUIMIENTO SEMESTRAL (2/ 2) **Fecha (dd/mm/aaaa)** / /

Iniciales:

Nº de de id del Paciente:

Nº historia clínica:

MÁXIMA DOSIS TOLERADA POR EL PACIENTE , cc/24h
(AL FINALIZAR EL ESTUDIO)

MANTIENE TOLERANCIA A	<input type="text"/> , <input type="text"/> cc/24h	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-----------------------	--	-----------------------------	-----------------------------

Si la respuesta es no, anotar las siguientes:

HUBO INTERRUPTIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DIARIA DE LECHE

SI ☐ NO ☐

¿CUÁNTO TIEMPO? (días)

DOSIS QUE PRODUJO LA REACCIÓN , cc

INTERVALO DOSIS-REACCIÓN(minutos):

-< 5 ☐

-> 5-15 ☐

- 15-30 ☐

- 30-60 ☐

- 1-2 horas ☐

- no recuerda ☐

TIPO DE REACCIÓN:

-RINITIS: SI ☐ NO ☐

-CONJUNTIVITIS: SI ☐ NO ☐

-ASMA: SI ☐ NO ☐

-URTICARIA SI ☐ NO ☐

-ANGIOEDEMA SI ☐ NO ☐

-ANAFILAXIA SI ☐ NO ☐

-S.DIGESTIVOS SI ☐ NO ☐

-REACTIV DE DA SI ☐ NO ☐

-OTROS SI ☐ NO ☐

(especificar cual).....

-SE ADMINISTRÓ MEDICACIÓN SI ☐ NO ☐

-ANTIISTAMINICOS	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-CORTICOIDES	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-ADRENALINA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-FLUIDOS I.V	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-VASOPRESORES	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-OXIGENO	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-VENTILACIÓN		
MECÁNICA	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
-DESCONOCIDO	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

9.11 ANEXO 12: *Preparación del material para la provocación oral*

Se llevó a cabo siempre por la misma persona 15 minutos antes de su uso.

ACTIVO: Se utilizó para la provocación como activo: Leche de vaca Pascual entera.

Se mezclaron 280 ml de leche con 4 cucharadas de vainilla azucarada, 4 cucharadas de Nesquik 1 cacito de leche hidrolizada un cacito de leche de soja en polvo y 15 gotas de colorante rosa.

PLACEBO: Se utilizó la leche habitualmente tolerada por el paciente: Hidrolizado o soja.

Un volumen de 280ml se mezclaba con 4 cucharadas de vainilla azucarada, 4 cucharadas de Nesquik 1 cacito de leche hidrolizada un cacito de leche de soja en polvo 15 gotas de colorante rosa.

9.12 ANEXO 13: *preparación del material para la desensibilización.*

La preparación se llevó a cabo siempre por la misma persona 15 minutos antes de su utilización.

Para la medición y dilución se utilizó material de plástico, vasos y jeringas, desechables.

Para las dosis en que había que diluir la leche se utilizó como diluyente agua.

Como saborizante se utilizaron azúcar avainillada y Nesquik con el único propósito de dar mejor apariencia y sabor a la leche.

CAPÍTULO 10: RESÚMEN EN INGLÉS.

CAPÍTULO 10 : RESÚMEN EN INGLÉS.**BACKGROUND:**

Cow's milk allergy (CMA), affects between 1.2 up to 17 % of infants, and represents one of the most important causes of food allergy. Its clinical manifestations range from mild reactions with exclusively cutaneous symptoms, to reactions that can be life threatening such as anaphylaxis.

CMA implies a restrictive diet of all foods that may contain milk in its composition and a high risk of reactions by accidental contacts with the food.

The development of spontaneous tolerance to milk in patients diagnosed of CMA varies in the literature between 90% to only 36%.

Nowadays the only therapeutic option in general practice for CMA consists of avoiding the allergen but in the last years active treatments have been developed for food allergy such a desensitization.

The recently published studies have shown that tolerance is achieved by means of desensitization in 36% to 88% of patients with persistent CMA depending on the series. Nevertheless is a constant in all the studies that there is a percentage of patients, who will not achieved tolerance after desensitization .This percentage varies between the different studies reaching up to 64% of failures of the treatment in those with less favorable results.

On the other hand the desensitization is a process not exempt of risks and throughout which the patients present reactions of mild or moderate severity in the majority of cases, although serious reactions have been reported.

Currently, we have no available prognosis markers that may predict at the beginning of the process which patients will tolerate the food after the desensitization with a low number of reactions , who will have a difficult process (with frequent reactions), and which will not achieve tolerance despite of the treatment.

OBJECTIVES:

We started this study with the aim of developing a new protocol of specific oral immunotherapy for patients with persistent CMA and to study which baseline patients characteristics ,skin prick test,serum IgE to milk and milk proteins, the threshold dose in positive Double Blind Placebo Control Food Challenge (DBPCFC) and symptoms in DBPFC, could predict the outcome of the desensitization.

PATIENTS AND METHODS.

This study was performed with the approval of the ethics committee of the Hospital Clínico San Carlos in Madrid and the parents or legal representatives of the children included provided written informed consent .

Patients diagnosed with persistent CMA followed-up at the Allergy department of Hospital Clínico San Carlos in Madrid from 2006 to 2008 were invited to participate.

The patients who signed the consent and accepted to perform the treatment were included as active group. Those who did not were invited to participate as controls.

Desensitization was carried out in the active group. The control group was used as comparison group.

We defined the outcome of desensitization as:

-Success: reaching the tolerance to 200 ml after treatment,

-Success with a high risk process: Achieve tolerance to 200 ml after desensitization with a number of reactions and a duration above or equal to the median without premedication.

-Success with a low risk process: Achieve tolerance to 200 ml after desensitization with a number of reactions and/or duration below the median and/or premedication.

-Failure: Not reaching the tolerance to 200 ml after treatment.

We studied the association between the baseline skin prick test, serum specific IgE (sIgE) to milk and milk proteins, the threshold dose in DBPCFC and the type of reaction presented in positive DBPCFC with the outcome of the treatment in order to find prognosis markers of desensitization.

Patients:

The inclusion criteria were the following : Age \geq 4 years, positive skin-prick test (SPT) test to milk and/or to any milk proteins (Casein, Alpha-lactalbumin (ALA) ,Beta-lactoglobulin (BLG); positive serum sIgE to milk and/or any milk protein , and a positive result in a double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) with milk.

Exclusion criteria were: Children diagnosed of CMA who did not comply all the prior requirements, as well as patients with Intolerance to lactose or intolerance to CM, or non IgE mediated CMA.

Clinical history ,SPT ,and sIgE:

A clinical history, SPT for milk, and milk proteins, prick-prick test with pure milk and ten-fold dilutions (1/10 to 1/1000), and blood sample to determine the total and sIgE to milk, and milk proteins, were taken at the beginning of the study in all patients, and once a year during the follow-up. A SPT test was considered positive if the median wheal was 3 mm greater than the negative control. Serum sIgE was measured by means of ImmunoCAP system (Phadia Uppsala Sweden) and values $\geq 0,35$ kU/l were considered positive.

DBPCFC with milk:

DBPCFC was carried out in all patients at baseline on two different days separated by one week. Cow's milk was used as active, and hypoallergenic formula or soya taken by the child was used as a placebo. They were both disguised in the same way, (2 small cups of powder Soya milk, two small cups of powder hydrolyzed milk, 4 small cups of Nesquik and 4 small cups of vanilla sugar and pink food dye), in order for their organoleptic characteristics to be similar.

Six doses were given with 30 min interval: 0,1 ml, 0,5 ml, 2 ml, 20 ml 60 ml and 162.5 ml .The corresponding amounts of CM protein in the active challenge were 3, 15, 60, 600 1800, and 4875 mg respectively.

DBPCFC was considered positive if at least one of the following objective symptoms appeared: cutaneous symptoms (urticaria and/or angioedema, reactivation of the DA lesions), bronchial symptoms (cough, wheezing, bronchospasm accompanied by a fall of 20% in the peak flow register or $> 12\%$ in the FEV1), objective gastro-intestinal symptoms (vomiting, diarrhea), syncope or drop of blood pressure. After the last dose patients remained for 2 hours under observation.

DBPCFC with milk was carried out once a year during the follow-up in the control group and in the

patients of the active group considered failures, unless recent reactions or contraindication to adrenaline administration.

DESENSITIZATION PROTOCOL:

Desensitization was started one month after the positive DBPCFC. The OIT comprised two phases (table I).

First phase: first week:

During the first week progressively encreasing doses were administered daily (4-5 per day) in the hospital, in consecutive days from Monday to Thursday, up to 32 ml. The protocol was started with 2.5 ml of whole milk diluted 1:10. Doses were given every 30 minutes and if an allergic reaction appeared during the administration of any of the doses, the necessary medication was administered to control the symptoms, and the protocol was re-started 24 hours later at two doses below the one that caused the reaction. A reaction was considered positive with same criteria used to evaluate the DBPCFC. From Friday to Sunday patients took at home daily the last tolerated dose.

Second phase: weeks 2-4.

Patients came to the hospital twice a week (Monday and Thursday) for the up dosing.

If an allergic reaction appeared during the administration of any of the doses, that day the administration was stopped and the necessary medication was administered to control the symptoms, re-starting the protocol 24 hours later at the previously tolerated dose.

After verifying that the patient maintained the tolerance to the last tolerated dose after 24 hours, the dose increase was a half of the previous one.

Premedication:

If the patient presented a reaction with a previously tolerated dose or twice with the same dose, premedication with oral cetirizine was started. If despite the intake of cetirizine the reaction reappeared with the same dose, premedication with oral betamethasone was established for the increment of doses, during three days (the day before, the day of the increase, and the day after).

RESULTS:

35 patients were included, 25 of them in the active group and 10 in the control group. At the beginning of the protocol both groups presented similar characteristics. All the included patients in the active group 25 /25 (100%) reached tolerance to the maximum dose of 200 ml after the treatment, and maintained tolerance to milk on a free diet during a two years follow-up. In the control group after two years of follow-up only 4 patients reached tolerance spontaneously (40%).

The median of the number of reactions was 7 (IQR: 1.2-12). Five of the 25 patients (20%) had no reaction during the protocol, the remaining 80% (20/25 patients) experienced some reactions during desensitization.

The median of the duration of the protocol was 8 weeks (IQR: 4-26). Patients who experienced frequent reactions had longer duration. Ten patients needed more than 8 weeks to reach tolerance to 200 ml.

Forty percent of patients (10/25) did not need premedication to reach tolerance of 200 ml, 60 % (15/25) required cetirizine, and 20% (5/25) required both, cetirizine and betamethasone.

The Outcome of the desensitization was, 0/25 (0%) Failure, 8/25 (32%) Success with low risk process, 17/25 (68%) Success with high risk process

SPT and Specific IgE:

SPT and prick prick at baseline showed a slight association with the outcome of OIT.

The sIgE to milk and casein showed the most important relation with the outcome of desensitization. sIgE to milk at the beginning of the protocol showed a positive correlation with the number of reactions during the tolerance induction ($r=0.80$; $p<0.001$) and with the duration ($r=0.80$; $p<0.001$). For the sIgE to casein at baseline we also find a positive correlation with the number of reactions ($r=0.87$; $p<0.001$) and the duration ($r=0.826$; $p<0.001$).

Specific IgE to ALA and BLG had poor statistically significance with the outcome of desensitization.

The patients who achieved tolerance with a high risk process presented at baseline a median for sIgE to milk of 15 kU/l (IQR: 5.8-55) and casein of 18.5 kU/l (IQR: 5.7-64). The group of patients who had success desensitization with low risk process presented median for sIgE milk of 4. kU/l (IQR: 2.1-4.6) sIgE casein 1. 27 kU/l (IQR: 0.43-2. 15). The differences were statistically significant. ($p=0.030$) ($p=0.02$)

By means of COR curves the best values to classified a success with high risk process was calculated.

Its values were 5.80 kU/l (S: 0.76 E=0.88) for sIgE to milk, and 2.29 kU/l (S: 0.94 and E: 0.87) for sIgE to Casein.

The RR was calculated for each one of them, Its values were RR:2.55 (CI 95%:1.53-5.65) for sIgE to milk 5.80 kU/l and RR:9 (CI 95%:1.41- 57.11) for sIgE to Casein 2.29 kU/l.

Threshold in the DBPCFC:

The dose that caused the positive reaction in the DBPCFC showed a negative correlation with the number of reactions ($r = -0.81$; $p < 0.01$)

The median of the threshold dose which caused a positive reaction in the DBPCFC in patients who achieved tolerance with high risk process was 20 ml (IQR: 2-60) in contrast to 162.5 ml (IQR: 85.6-162.5) in those who achieved tolerance with a low risk process. ($p = 0.05$).

The RR for a high risk process in patients with a threshold dose less or equal to 20 ml was 2.33 (CI 95%:1.27-4.27)

Symptoms in the DBPCFC:

Cutaneous symptoms, objective gastro-intestinal symptoms and rhinoconjunctivitis in DBPCFC were not associated with the outcome of the desensitization.

The bronchospasm (BE) as a clinical manifestation in the DBPCFC was related to the number of reactions during the desensitization with a median of 13.5 (IQR:7.2-19.5) reactions. In contrast those patients who on patients who did not present BE as a clinical manifestation in DBPCFC had a median of 3 reactions (IQR:0-8).

All the patients who achieved tolerance with a high risk process had experienced BE in DBPCFC. In contrast none of those with a low risk process have had BE.

The RR for a difficult process in patients who presented BE as a clinical manifestation in DBPCFC was 1.88 (CI95%: 1.20-2.97).

Immunological changes:

A decrease on mean of SPT to milk and milk proteins, specific IgE to cow's milk proteins and increase of specific IgG₄ to milk and milk proteins were observed in active group when baseline values were compared to 1 and 2 years of follow up data. ($p < 0.05$)

These changes were not observed in the control group.

CONCLUSIONS:

Our protocol has proven to be effective.

The results of our study showed that high sIgE levels to milk and Casein, the presence of BE, and a threshold dose in DBPCFC <20 ml, are associated with a worst prognosis of oral immunotherapy to milk, with a higher number of reaction that accounts for a longer duration of the protocol and the need of premedication.

CAPÍTULO 11 : REFERENCIAS.

CAPÍTULO 11: REFERENCIAS.

References

- (1) Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. J Am Diet Assoc 2002; 102(11):1621-30.
- (2) Suárez Cortina L, Martínez Suárez V, Aranceta Batrina J, Dalmau Serra J, Gil Hernández A, Lama More R et al. Manual práctico de nutrición en pediatría. 2007.
- (3) Polanco Allué I. Alimentación del niño en edad escolar y pre-escolar. An Pediatr, Monogr 2005; 3(1):54-63.
- (4) Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. Clin Perinatol 1999; 26(2):307-33.
- (5) Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Kunz C, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors. Clin Perinatol 1999; 26(2):335-59.
- (6) Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. Adv Exp Med Biol 2004; 554:63-77.
- (7) Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41(5):584-99.
- (8) Sociedad Española de nutrición comunitaria. Guía de la alimentación saludable. 2004.
- (9) Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy 1995; 50(8):623-35.
- (10) Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56(9):813-24.
- (11) Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(5):832-6.
- (12) Rodriguez-Alvarez M, García Figueroa BE, González Mancebo E, Reche Frutos M, Hoz Caballer B, Ibañez Sandín M^ªD et al. Alergia a Alimentos . Alergia a Proteínas de leche de vaca .Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 2010.
Ref Type: Catalog

- (13) Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health* 2009; 45(9):481-6.
- (14) Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5 Pt 1):717-28.
- (15) Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3):638-46.
- (16) Burney P, Summers C, Chinn S, Hooper R, van RR, Lidholm J. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis. *Allergy* 2010; 65(9):1182-8.
- (17) Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW et al. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(6):1077-81.
- (18) Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3):594-602.
- (19) Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124(6):1549-55.
- (20) Caballero MF. *Alergologica* 2005. Methodological aspects and sample characteristics of the study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 Suppl 2:2-6.
- (21) Fernandez RM. Food allergy in *Alergologica*-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19 Suppl 2:37-44.
- (22) Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(5):1210-8.
- (23) Rodríguez-Alvarez M, Sarkis Novoa C, Sánchez López J GGMBÁJMCC. Estudio de la frecuencia de alergia a alimentaria en la población infantil del área sanitaria 7 de Madrid. *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology* 2006; 16(Suppl 2):158.
- (24) Sarkis Novoa C, Rodríguez-Alvarez M, Rodríguez del Río P, Robledo Echarren T, Bartolomé Álvarez JM M-CC. Estudio de la frecuencia de alergia alimentaria en adultos del área sanitaria 7 de Madrid. *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology* 2006; 16(Suppl 2):158.
- (25) Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15:23-8.
- (26) Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, az-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical

reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(6):866-70.

(27) Garcia Ara MC, Boyano Martinez MT, az Pena JM, Martin MF, Pascual MC, Garcia SG et al. [Incidence of allergy to cow's milk protein in the first year of life and its effect on consumption of hydrolyzed formulae]. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58(2):100-5.

(28) Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(3):207-13.

(29) Diesner SC, Knittelfelder R, Krishnamurthy D, Pali-Scholl I, Gajdzik L, Jensen-Jarolim E et al. Dose-dependent food allergy induction against ovalbumin under acid-suppression: a murine food allergy model. *Immunol Lett* 2008; 121(1):45-51.

(30) Jain SL, Michael JG. The influence of antigen digestion on orally induced immunity and tolerance. *Adv Exp Med Biol* 1995; 371B:1245-50.

(31) Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(3):162-70.

(32) Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(10):1599-606.

(33) Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1):3-12.

(34) Karlsson MR, Kahu H, Hanson LA, Telemo E, Dahlgren UI. An established immune response against ovalbumin is suppressed by a transferable serum factor produced after ovalbumin feeding: a role of CD25+ regulatory cells. *Scand J Immunol* 2002; 55(5):470-7.

(35) Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004; 199(12):1679-88.

(36) Bischoff SC, Mayer JH, Manns MP. Allergy and the gut. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121(4):270-83.

(37) Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest* 2011; 121(3):827-35.

(38) Berin MC, Sicherer S. Food allergy: mechanisms and therapeutics. *Curr Opin Immunol* 2011; 23(6):794-800.

(39) Wal JM. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1):3-10.

(40) Restani P, Ballabio C, Di LC, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem* 2009; 395(1):47-56.

- (41) European Commision (1997)Effects of processing and preparation of food.In. Ortolani C (ed) Study of nutritional factors in food allergies and food intolerances (EUR 16893 EN).European Commision,Directorate-general XII (Science, Research and Developement),Brussels. 1997.
Ref Type: Report
- (42) Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy* 2008; 63(7):882-90.
- (43) Fenaille F, Parisod V, Tabet JC, Guy PA. Carbonylation of milk powder proteins as a consequence of processing conditions. *Proteomics* 2005; 5(12):3097-104.
- (44) Restani P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1):11-5.
- (45) Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(3):293-300.
- (46) Vicente-Serrano J, Caballero ML, Rodriguez-Perez R, Carretero P, Perez R, Blanco JG et al. Sensitization to serum albumins in children allergic to cow's milk and epithelia. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(6):503-7.
- (47) Martorell A, Plaza AM, Bone J, Nevot S, Garcia Ara MC, Echeverria L et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34(2):46-53.
- (48) Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1):77-82.
- (49) Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol* 2011; 165(6):1280-9.
- (50) Gross MS, Berg A. Inconsistency in breastfeeding guidelines. *Can Fam Physician* 2011; 57(4):412.
- (51) Grimshaw KE, Allen K, Edwards CA, Beyer K, Boulay A, van der Aa LB et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. *Allergy* 2009; 64(10):1407-16.
- (52) Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2):S116-S125.
- (53) Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1):33-7.

- (54) Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58(2):327-49, ix.
- (55) Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(3):217-25.
- (56) Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5):1172-7.
- (57) Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A. Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(4):255-61.
- (58) Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2):387-91.
- (59) Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144(2):218-22.
- (60) Lin J SHA. The role of immunoglobulin E-binding epitopes in the characterization of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(4):357-63.
- (61) Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta- and kappa-casein in cow's milk allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(8):1256-62.
- (62) Chatchatee P, Jarvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2):379-83.
- (63) Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. IgE and IgG binding epitopes on alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin in cow's milk allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126(2):111-8.
- (64) Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(2):293-7.
- (65) Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Twaroch TE, Vogelsang H, Kazemi-Shirazi L et al. Patients suffering from non-IgE-mediated cow's milk protein intolerance cannot be diagnosed based on IgG subclass or IgA responses to milk allergens. *Allergy* 2011; 66(9):1201-7.
- (66) Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S, Saarinen KM, Goldis M et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6):1315-21.

- (67) Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011; 31(1):61-75.
- (68) Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5):805-19.
- (69) Comité de reacciones adversas a los alimentos (artículo especial). Metodología diagnóstica en la alergia a los alimentos. *Alergol Inmunol Clin* 2011; 2009(19):50-62.
- (70) Pastorello EA. Skin test for diagnosis of Ig-E mediated allergy. 57-62. 1993. *Allergy* 48 s14.
Ref Type: Report
- (71) H.-J.Mailing. Methods of skin testing. *Allergy* 1993; 48(s14):55-6.
- (72) Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11):1540-6.
- (73) Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(9):1220-6.
- (74) Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9(4):186-91.
- (75) Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6):981-9.
- (76) Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(5):435-41.
- (77) Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM, Grodofsky MP, Factor JM, Sampson HA. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(6):1068-70.
- (78) Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(4):869-75.
- (79) Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(3):268-73.
- (80) Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, az-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate

hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1):185-90.

(81) Sicherer SH, Sampson HA. Cow's milk protein-specific IgE concentrations in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(4):507-12.

(82) Braga-Neto UM, Marques ET, Jr. From functional genomics to functional immunomics: new challenges, old problems, big rewards. *PLoS Comput Biol* 2006; 2(7):e81.

(83) Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Bardina L, Mishoe M, Sampson HA. Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy. *Allergy* 2007; 62(7):758-65.

(84) Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(3):423-9.

(85) Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)-- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55(3):281-5.

(86) Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3):548-53.

(87) Wolfe JL, Aceves SS. Gastrointestinal manifestations of food allergies. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58(2):389-405, x.

(88) Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(2):95-101.

(89) Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics* 2006; 117(4):e760-e768.

(90) Staiano A, Troncone R, Simeone D, Mayer M, Finelli E, Cella A et al. Differentiation of cows' milk intolerance and gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1995; 73(5):439-42.

(91) Lieberman JA, Chehade M. Eosinophilic esophagitis: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32(1):67-81.

(92) Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109(5):1503-12.

- (93) Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(4):777-82.
- (94) Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59(7):690-7.
- (95) Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5):1164-8.
- (96) Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(6 Suppl):S365-S383.
- (97) Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007; 62(7):729-32.
- (98) Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6):1119-28.
- (99) Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011; 31(1):61-75.
- (100) Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Pedrosa M, az-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4):883-8.
- (101) Committee on Nutrition 1999-2000, American Academy of Pediatrics. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 2000(106):346-9.
- (102) Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002; 140(2):219-24.
- (103) Barbi E, Berti I, Longo G. Food allergy: from the of loss of tolerance induced by exclusion diets to specific oral tolerance induction. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008; 2(3):212-4.
- (104) Bauer A, Ekanayake MS, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54(8):894-5.
- (105) Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(19):52-8.

- (106) Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De PT et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(3):459-65.
- (107) Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59(9):980-7.
- (108) Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(2):343-7.
- (109) Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6):1154-60.
- (110) Narisety SD, Keet CA. Sublingual vs oral immunotherapy for food allergy: identifying the right approach
1. *Drugs* 2012; 72(15):1977-89.
- (111) Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62(11):1261-9.
- (112) Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del NM, Pollastrini E, Milani A et al. Oral desensitisation in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002; 15(1):53-8.
- (113) Kulis M, Vickery BP, Burks AW. Pioneering immunotherapy for food allergy: clinical outcomes and modulation of the immune response. *Immunol Res* 2011; 49(1-3):216-26.
- (114) Munoz-Lopez F. Food allergy: oral tolerance or immunotherapy? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35(5):165-8.
- (115) Ismail IH, Tang ML. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Isr Med Assoc J* 2012; 14(1):63-9.
- (116) Sporik R, Henderson J, Hourihane JO. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with allergy in childhood. *Clin Exp Immunol* 2009; 155(3):378-86.
- (117) Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, Vita D, Barberio G, De LR et al. A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(4):443-8.
- (118) Kulis M, Wesley BA. Oral immunotherapy for food allergy: Clinical and preclinical studies. *Adv Drug Deliv Rev* 2012.

- (119) Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39(1):12-9.
- (120) Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martinez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(5):389-96.
- (121) Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, Simons FE, Sheikh A. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD009014.
- (122) Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(9):1273-81.
- (123) Varshney P, Steele PH, Vickery BP, Bird JA, Thyagarajan A, Scurlock AM et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6):1351-2.
- (124) Pajno GB. Oral desensitization for milk allergy in children: state of the art. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(6):560-4.
- (125) Sheikh A, Nurmatov U, Venderbosch I, Bischoff E. Oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy: systematic review of six case series studies. *Prim Care Respir J* 2012; 21(1):41-9.
- (126) Traister RS, Green TD, Mitchell L, Greenhawt M. Community opinions regarding oral immunotherapy for food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109(5):319-23.
- (127) Salmivesi S, Korppi M, Makela MJ, Paassilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatr* 2012.
- (128) Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Is oral immunotherapy the cure for food allergies? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(3):214-9.
- (129) Crisafulli G, Caminiti L, Pajno GB. Oral desensitization for immunoglobulin E-mediated milk and egg allergies. *Isr Med Assoc J* 2012; 14(1):53-6.
- (130) Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012.
- (131) Oppenheimer J, Bock SA. Cow's milk allergy: is there a cure? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(5):326-7.
- (132) Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *Nutrition* 2011; 27(2):253-67.

- (133) Patriarca G, Schiavino D, Pecora V, Lombardo C, Pollastrini E, Aruanno A et al. Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med* 2009; 4(1):11-24.
- (134) Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(5):1073-9.
- (135) Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009; 64(7):1023-9.
- (136) Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Pollastrini E, Altomonte G, Pecora V et al. Sublingual-oral rush desensitization to mixed cow and sheep milk: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(3):219-22.
- (137) Thyagarajan A, Jones SM, Calatroni A, Pons L, Kulis M, Woo CS et al. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(8):1197-205.
- (138) Vickery BP. Egg oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(3):278-82.
- (139) Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3):654-60.
- (140) Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(2):448-55, 455.